FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

# THESE N° 333

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

**Yves MONGERMON**

Né le 1er Janvier 1919, à Paris.

*Présentée et soutenue publiquement le* 12 *juin* 1946.

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU

# TRAITEMENT DE L'OSTÉOMYÉLITE PAR LA PÉNICILLINE

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **MONGERMON.**

Prénom : **Yves.**

Date de soutenance : 12 Juin 1946.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

**MONGERMON (Yves).** — Contribution à l'étude du traitement de l'ostéomyélite par la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°* .....).

**MONGERMON (Yves).** — Contribution à l'étude du traitement de l'ostéomyélite par la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°* .....).

**MONGERMON (Yves).** — Contribution à l'étude du traitement de l'ostéomyélite par la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°* .....).

**MONGERMON (Yves).** — Contribution à l'étude du traitement de l'ostéomyélite par la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 **THESE** N°

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

**Yves MONGERMON**

Né le 1er Janvier 1919, à Paris.

*Présentée et soutenue publiquement le* 12 *juin* 1946.

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU

# TRAITEMENT DE L'OSTÉOMYÉLITE PAR LA PÉNICILLINE

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1946

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | ff OLIVIER. |
| Anatomie pathologique | LEROUX. |
| Assistance Médico-sociale | N... |
| Bactériologie | GASTINEL. |
| Biologie médicale | VERNE. |
| Chimie médicale | POLONOVSKI. |
| Clinique de cardiologie | DONZELOT. |
| Cliniques chirurgicales | BROCQ.<br>CADENAT.<br>MONDOR.<br>QUENU. |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie | LEVEUF. |
| Clinique chirurgicale orthopédique | MATHIEU. |
| Clinique gynécologique | MOCQUOT. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GOUGEROT. |
| Clinique des maladies des enfants | DEBRE (R.). |
| Clinique des maladies infectieuses | ff MOLLARET. |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale | DELAY. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN. |
| Cliniques médicales | BENARD (H.).<br>CHABROL.<br>HARVIER.<br>LIAN. |
| Clinique médicale propédeutique | P. VALLERY-RADOT. |
| Clinique de Neuro-chirurgie | VINCENT (Cl.). |
| Cliniques obstétricales | LANTUEJOUL.<br>LEVY-SOLAL.<br>VELTER. |
| Clinique ophtalmologique | PORTES. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | LEMAITRE. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | SENEQUE. |
| Clinique thérapeutique médicale | LOEPER. |
| Clinique de la Tuberculose | BERNARD (Et.). |
| Clinique urologique | FEY. |
| Embryologie | GIROUD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | ALAJOUANINE. |
| Histologie | CHAMPY. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | BESANÇON (Justin). |
| Hygiène et clinique de la première enfance | CATHALA. |
| Hygiène et médecine préventive | JOANNON. |
| Médecine du Travail | DUVOIR. |
| Médecine légale | PIEDELIEVRE. |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT (E.). |
| Pathologie chirurgicale | PETIT-DUTAILLIS. |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie exotique | LAVIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | LEMAIRE. |
| Pathologie médicale | MOREAU. |
| Pathologie et thérapeutique générales | ff DE GENES. |
| Pharmacologie et matière médicale | HAZARD. |
| Physiologie | BINET (Léon). |
| Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*) | RICHET (Charles). |
| Puériculture | LELONG. |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.). |
| Stomatologie | DECHAUME. |
| Physique médicale | STROHL. |
| Technique chirurgicale | MOULONGUET. |
| Thérapeutique | LAROCHE (G.). |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*).

## II. — AGREGES EN EXERCICE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE. |
| Anatomie pathologique | DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS. |
| Bactériologie | BONNET. FASQUELLE. |
| Biochimie médicale | ETTORI. SCHAPIRA. |
| Dermato syphiligraphie | DEGOS. |
| Histologie | COUJARD. DESCLAUX. |
| Hydrologie | DEBRAY. |
| Hygiène | BOYER. DEPARIS. |
| Médecine légale | DESOILLE. |
| Neurologie | DE SEZE. |
| Obstétrique | DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT |
| Ophtalmologie | OFFRET. |
| Oto-rhino-laryngologie | AUBIN. |
| Parasitologie | BRUMPT, L. C. |
| Pathologie chirurgicale | FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie chirurgicale | PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD. |
| Pathologie expérimentale | MERKLEN. |
| Pathologie médicale | BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE. |
| Pédiatrie | LAPLANE. MARIE (J.). |
| Pharmacologie | CHEYMOL. |
| Physiologie | BARGETON. PARROT. |
| Physique médicale | DJOURNO. |
| Psychiâtrie | BARUK. |
| Thérapeutique | |
| Agr. ch. d'ens. | BROUET. |
| Urologie | COUVELAIRE, R. |

## III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN ( *Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

## IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

### à titre permanent.

| | MM. |
|---|---|
| Clinique chirurgicale | AMELINE. |
| | BASSET. |
| | DE GAUDART D'ALLAINES. |
| | FUNCK-BRENTANO. |
| | GATELLIER. |
| | MENEGAUX. |
| Clinique médicale | BARIETY. |
| | BOULIN. |
| | CHEVALLIER. |
| | COSTE. |

| | M. |
|---|---|
| Clinique médicale | DE GENNES. |
| | HAGUENAU. |
| | MOLLARET. |
| | MOUQUIN. |
| | TURPIN. |
| Clinique obstétricale | ECALLE. |
| | LACOMME. |
| Clinique ophtalmologique | RENARD. |
| Clin. otho-rhino-laryngologique | HALPHEN. |

## V. — CHARGES DE COURS

| | M. |
|---|---|
| Radiologie | LEDOUX-LEBARD. |

---

| | MM. |
|---|---|
| Secrétaire de la Faculté | J. MOREL. |
| Secrétaire-adjoint | M. BRISSIAUD. |

---

| | |
|---|---|
| Bibliothécaire en Chef | Dr A. HAHN. |
| Bibliothécaires | Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PERE

A MA MERE

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur LEMIERRE

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies Infectieuses
de l'Hôpital Claude Bernard

Officier de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.*

*Hommages respectueux.*

A Monsieur le Professeur Abel PELLE

*En témoignage de notre affectueuse reconnaissance pour nous avoir initié et guidé dans nos études.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale de l'Hôpital Cochin
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. LEROY

Directeur du Centre de la Pénicilline de Reims

*Qui nous a inspiré cette thèse.*

*En hommage reconnaissant pour son enseignement et pour le bienveillant accueil que nous avons reçu dans son service.*

A MES MAITRES DE PARIS ET DE RENNES

A MES CAMARADES D'ETUDES ET DE GUERRE

# INTRODUCTION

Depuis 1922, FLEMING était à la recherche d'une substance thérapeutique qui, contrairement aux produits chimiques antiseptiques employés jusqu'alors, fut douée d'un pouvoir bactéricide considérable sans se comporter en poison protoplasmique. Il se basait dans ses travaux sur l'étude de l'évolution des blessures septiques. L'heureuse expérience initiale de septembre 1928, dérivée des recherches d'ELMERICH effectuées en 1900 sur la pyocyanase, lui permit d'observer une destruction bactérienne notable sur une culture où s'était incidemment développée une variété non identifiée de moisissure. Cette moisissure était le *Penicillium notatum*. Cette culture était une culture pure de staphylocoques. La pénicilline fut isolée; son dosage effectué par rapport à son action inhibitrice sur une souche de staphylocoques-étalons.

Les preuves cliniques de son efficacité ayant été faites en 1940, la pénicilline eut aussitôt un champ d'action étendu : le traitement des blessures de guerre, notamment les ostéomyélites traumatiques aiguës ou chroniques, avec ou sans septicémie, connues auparavant pour leur gravité, ou le caractère désespérant de leur évolution.

L'histoire de la médecine nous apprend que l'inflammation osseuse n'était pas ignorée des anciens et que les traitements qui lui furent appliqués n'ont varié que dans la forme; cette maladie ne relevait que de la chirurgie; BÉRENGER de Carpi. collègue de VAROLE, pratiquait déjà avec art, l'évidement et la résection des os dans leur carie et leur nécrose...

Les progrès de la technique chirurgicale n'ont pu souvent que pallier aux effets des complications, malgré la correction

des divers procédés employés. Les sulfamides ont connu dans l'ostéomyélite un échec fréquent, le bactériophage un échec à peu près permanent. Et rien n'était plus pénible que cette obligation de considérer les malades, mis à part les rares cas favorables de résolution complète et spontanée, comme des infirmes en puissance, l'ostéomyélite étant par excellence une affection infantile.

Or la pénicillinothérapie, introduite en France depuis le mois d'août 1944, semble en avoir transformé le pronostic. En septembre 1945, ALTEMEIER et HELMSWORTH écrivaient, pour conclure une longue suite d'observations favorables : « La pénicilline est un agent chimiothérapique puissamment actif dans l'ostéomyélite aiguë. Un traitement précoce et rationnel dispense de l'intervention, contrôle l'infection et permet la résorption spontanée de l'os mort, avec un retour à la fonction normale ou à peu près ». Sans être aussi catégoriques, nous avons cependant obtenu d'excellents résultats au centre de pénicillinothérapie de Rennes que dirige le Docteur LEROY. Les résultats publiés par les anglo-saxons sont meilleurs que ceux obtenus en France; leur plus grande expérience, leur organisation en équipes justifiée par le fait que la mise au point d'un traitement pénicilliné n'est pas simple, sont à la base de leurs succès. Toutefois, l'action de la pénicilline semble dépendre de conditions que nous nous efforcerons de dégager, notamment par l'exposé de trente observations d'ostéomyélites aiguës ou chroniques, traitées au centre de Rennes.

# LA PENICILLINE

La pénicilline est élaborée par le *Penicillium notatum* et extraite industriellement à partir des milieux de culture où cet ascomycète s'est développé. Sa formue exacte est inconnue et sa synthèse n'a pas été faite. Son pouvoir antimicrobien s'exprime en unités Oxford, une U. O. étant la quantité de pénicilline qui dissoute dans 50 $cm^3$ de bouillon à base d'extrait de viande inhibe complètement la pousse d'une souche étalon de staphylocoque. La pénicilline n'est encore produite qu'en quantités restreintes (quelques dizaines de kgs. par semaine chez les Anglo-saxons) ; le centre de Rennes n'a pas à sa disposition de pénicilline française et n'utilise que la pénicilline américaine. Elle est présenté sous forme de sels de sodium ou de calcium. Le pénicillinate de Na est soluble dans l'eau, très hygroscopique, thermolabile, sensible aux variations de P4, détruite par les alcools primaires. Le pénicillinate de calcium possède les mêmes propriétés, est moins hygroscopique et est préféré pour les injections intra-veineuses.

La pénicilline est détruite par les sécrétions digestives et ne peut de ce fait être prescrite per os. Cependant, un laboratoire américain vient récemment de préparer une pénicilline incorporée à un « gel » et dont l'absorption par voie digestive de 50.000 unités toutes les trois heures établit des concentrations dans le sérum sanguin suffisantes pour le traitement d'infections peu intenses. La voie rectale est inutilisable car la pénicilline est détruite par les bactéries et leurs toxines qui se trouvent dans la partie inférieure de l'intestin.

# MODE D'ACTION DE LA PÈNICILLINE

Le mode d'action de la pénicilline est controversé. La question se pose de savoir si elle est bactériostatique, c'est-à-dire si elle provoque seulement un blocage de la cellule dans son évolution jusqu'à sa phagocytose ou si elle est bactéricide, c'est-à-dire si elle a un effet mortel sur les bactéries. Jusqu'en 1946, la plupart des auteurs l'ont considérée comme surtout bactériostatique, c'est-à-dire analogue aux sulfamides, les avantages de la pénicilline étant son action plus intense et surtout son innocuité pour le protoplasme des leucocytes. Mais, en mars 1946, CHAIN et DUTHIE semblent établir que la pénicilline est surtout bactéricide; ceci serait prouvé par les modifications morphologiques des germes en cause et dans certains cas par leur lyse plus ou moins complète. GARDNER a noté l'arrêt de la reproduction par scissiparité et l'autolyse de certains staphylocoques. De plus, la pénicilline n'agit que sur des microorganismes en période de reproduction, propriété que possèdent également les bactériophages.

Il semble que l'on tende à considérer actuellement la pénicilline comme un agent bactéricide non seulement in vitro, mais encore dans le sang humain, et que cette action ne s'exerce pas sur des organismes en état de repos.

Enfin, MILLER a observé que la pénicilline possède in vitro des propriétés antitoxiques sur certaines toxines microbiennes; la mise au point de cette question pourra fournir des renseignements intéressants car ce sont les signes toxiques qui s'amendent les premiers au cours de la pénicillinothérapie.

## INHIBITION — PENICILLINO-RESISTANCE

Il existe des substances qui, sécrétées par les microbes eux-mêmes, peuvent inactiver ou détruire les propriétés inhibitrices de certains produits thérapeutiques. La pénicilline n'échappe pas à cette règle. ABRAHAM et CHAIN ont montré que l'*Escherichia coli*, gram positif, pénicillino-résistant, contient une substance du type diastase capable de détruire le pouvoir inhibiteur de la pénicilline sur la croissance microbienne et qu'ils ont appelé pénicillinase. HUBY a découvert ainsi des staphylocoques qui détruisent la pénicilline et un corps inactivant à partir de races de staphylocoques pénicillino-résistantes (fait confirmé par PÉRAULT de l'Institut Pasteur).

Il existe donc deux sortes de pénicillino-résistance : celle naturelle due à la pénicillinase, ou antipénicilline (LEVADITI) élaborée par les germes réfractaires, et celle, artificiellement acquise, in vivo ou in vitro, en soumettant le germe en cause à des doses progressivement croissantes de pénicilline. Ces deux formes de pénicillino-résistances sont héréditaires.

Or il existe des races de staphylocoques qui possèdent la pénicillino-résistance naturelle. Ce sont les staphylocoques qui acquièrent le plus rapidement la pénicillino-résistance artificielle. Certains d'entre eux, dits « persistants » peuvent posséder en outre certains états passagers de non-reproduction, sur lesquels nous reviendrons, et qui semblent créer une troisième forme de pénicillino-résistance.

# LA PENICILLINE DANS L'ORGANISME

1°) Introduite dans l'organisme par voie parentérale, la pénicilline se résorbe rapidement et pénètre dans le sang où le taux de sa concentration conditionne son action antibactérienne. Le taux thérapeutique minimum situé entre 1 et 2 unités Oxford au $cm^3$ est obtenu au moyen d'injections de 20.000 unités. La concentration est plus rapidement élevée par l'injection intra-veineuse, plus durable par l'injection intra-musculaire; mais elle s'atténue très rapidement, d'où l'obligation soit de répéter les injections toutes les trois heures, soit de pratiquer la perfusion veineuse ou sous-cutanée.

2°) Après un temps variable avec sa concentration sanguine, mais rapidement dans tous les cas, la pénicilline est éliminée, bien avant d'avoir épuisé son action. C'est le rein qui l'excrète; une heure après l'injection, on décèle 50 % de la pénicilline dans l'urine; trois heures après, toute la pénicilline a été éliminée. CUTTINGER et ses associés constatent que chez le rat et le lapin, la quantité de pénicilline est infime dans le cerveau et la salive, égale à la concentration sanguine dans le foie, le cœur et le muscle strié, variable mais abondante dans le rein. Les recherches de STRUBBLE et BELLOWS, rapportées par LEVADITI, montrent qu'il en est à peu près de même chez l'homme. Il est intéressant de noter qu'on ne constate à aucun moment la présence de pénicilline dans la moelle osseuse lorsqu'elle est administrée par voie générale.

La pénicilline s'éliminant dans sa plus grande partie par l'urine, on a cherché et réussi à récupérer la pénicilline dans l'urine des malades traités, et à l'utiliser à nouveau après purification. Devant la perte de pénicilline qui résulte de cette éli-

mination rapide, les auteurs anglo-saxons ont imaginé la technique suivante : ils associent au traitement une préparation rénale par le « Diodrast », substance de contraste dont l'action utilisée est un ralentissement de l'excrétion urinaire, d'où prolongation de l'activité de la pénicilline. Nous n'avons pas l'expérience de cette technique.

## VOIES D'ADMINISTRATION

En 1944, DENNY, SHALLENBERGER et PYLE insistèrent sur le fait que la pénicilline doit être utilisée par voie veineuse dans les infections à staphylocoque doré, particulièrement dans l'ostéomyélite aiguë au début; lorsque la réponse est satisfaisante, il semble indiqué de terminer par des injections intramusculaires répétées, bien que les auteurs reprochent à cette voie de créer une pointe de concentration sanguine, suivie de périodes de concentration faible puis nulle. Depuis, la plupart des auteurs américains n'ont cessé de préconiser l'injection continue; ils vont même jusqu'à indiquer la perfusion dans la moelle osseuse sternale ou tibiale, lorsque, pour des raisons quelconques, la voie veineuse est interdite. La raison de cette prédiction est la nécessité de maintenir une concentration donnée permanente de pénicilline dans le courant sanguin, et de prolonger cette concentration; or, la concentration sanguine, qui atteint son maximum au bout de trente minutes, n'est plus au bout d'une heure que de 50 %. Surtout, des expériences *in vitro* sur le staphylocoque montrèrent :

1°) Que la pénicilline, non seulement bactériostatique est aussi bactéricide,

2°) Que lorsque la pénicilline ne stérilise pas entièrement une culture de staphylocoques, cela est dû à des staphylocoques anormaux que BIGGER appelle « persistants »; ces « persistants » sont temporairement en état de non reproduction et sont par suite pénicillino-résistants, la pénicilline ne lysant que les microbes en voie de division. Au contraire des micro-organismes résistants habituels, les cellules filles de ces « persistants » sont pénicillino-sensibles. Les abcès collectés, les

séquestres seraient des réservoirs de staphylocoques persistants et commandent soit l'acte chirurgical, soit un traitement pénicilliné local, surtout dans les foyers relativement peu irrigués par le courant sanguin, au nombre desquels se trouve le tissu osseux; dans tous les cas, des concentrations élevées de pénicilline.

L'efficacité majeure des injections continues dans l'ostéomyélite ne semble cependant pas prouvée. Elle a l'inconvénient d'exiger un personnel nombreux, une surveillance constante, et d'être difficilement applicable aux enfants.

ALTEMEIER et HELMSWORTH publièrent en 1945, une liste de trente observations d'ostéomyélite des os longs, groupées d'après la précocité du diagnostic, donc du traitement; quinze malades furent traités par la perfusion veineuse de pénicilline, quinze par les injections I. M. répétées. Les résultats furent excellents dans les deux cas.

GERBER, SCHWARTZMANN et BAEHR, au mois de mars 1946, émettent l'avis suivant : considérant la pénétration de la pénicilline dans les foyers infectieux, il faut, pour atteindre ce but, employer des concentrations de pénicilline beaucoup plus fortes qe celles obtenues par la perfusion veineuse notamment, et préconisent les injections I. M. répétées et massives; ils recherchent ainsi beaucoup plus la pointe de concentration qu'une concentration uniforme qui a surtout pour effet la stérilisation du courant sanguin.

Nous avons utilisé uniquement la voie intra-musculaire.

# PENICILLINE ET SULFAMIDES

Des recherches ont démontré que les sulfamides ne nuisent en rien à l'action bactéricide de la pénicilline, mais qu'ils exercent, au contraire, une action synergétique; ceci est prouvé par l'étude de staphylocoques pénicillino-résistants. CHESTER, FRAZIER, FRIEDEN, après avoir établi le pouvoir bactéricide de la pénicilline, sont d'avis que les sulfamides agissent d'une façon semblable, à cette différence près que la pénicilline est capable de détruire les bactéries pendant la phase préparatoire à la reproduction, avant la scissiparité effective, tandis que les sulfamides attendent, pour exercer la même action, qu'un certain nombre de divisions cellulaires se soient produites en leur présence.

Plusieurs de nos malades avaient parfois été longuement traités par les sulfamides avant leur entrée dans le service; à l'occasion notamment de l'infection « porte d'entrée » de l'ostéomyélite; certains d'entre eux présentaient une leucopénie en rapport avec l'intoxication sulfamidée; l'influence principale de la pénicilline sur les leucocytes fut d'augmenter leur taux, jusqu'à ce que l'évolution favorable de la maladie les ramène progressivement à un chiffre normal. Nous avons eu l'impression que dans ces cas, l'action de la pénicilline aurait été plus favorable sans sulfamidothérapie antérieure. Nous le croyons d'autant plus volontiers que la pénicilline a pu guérir des cas graves agranulocytose d'origine sulfamidée (READLE et REUCH, graves d'agranulocytose d'origine sulfamidée (READLEY et REUCH, RUSSEK, VORBANS et ROTHENDLER).

L'association poudre de sulfamides, poudre de pénicilline a été utilisée largement au centre de Rennes, dans le traite-

ment local des lésions ouvertes, tant du fait de la chirurgie que de la sulfamidothérapie; nous n'avons pas utilisé cette association par voie générale, la plupart des ostéomyélites que nous avons traitées nous étant arrivées après échec d'une sulfamidothérapie souvent prolongée.

# LES INCIDENTS DE LA PENICILLINOTHERAPIE

Si l'utilisation, uniquement expérimentale, de doses énormes de pénicilline a pu provoquer la mort des animaux en expérience et des troubles graves chez l'homme, on peut considérer actuellement que les doses thérapeutiques maxima sont dépourvus de toxicité. Les seuls incidents observés résultent des impuretés (notamment des substances pyrétogènes) et non de la pénicilline elle-même; la purification de plus en plus parfaite du produit doit logiquement les supprimer.

Howels et Keer, qui ont observé quarante-sept cas d'hépatite avec ictère sur 1.600 malades traités par la pénicilline, incriminent des fautes de technique et non le produit. Au cours du traitement, nous avons cependant observé les incidents suivants :

douleur légère à l'injection, surtout chez des malades pusillanimes déjà effrayés par la répétition des piqûres. Un cas unique de sueur abondante, et un érythème du type urticarien.

## POSOLOGIE DE LA PENICILLINE PAR VOIE GENERALE

## DUREE DU TRAITEMENT

Il n'y a pas de règle fixe, l'innocuité de la pénicilline permettant l'augmentation rapide des doses en cas de nécessité. Seule, la réponse de la maladie à l'agent thérapeutique conditionne la durée du traitement. Dans l'ostéomyélite aiguë précocement traitée, la maladie peut-être guérie en quarante-huit heures, et faire penser à la forme abortive, ou suivre une évolution traînante et faire douter de l'efficacité du traitement. Dans tous les cas cependant, l'état général s'améliore rapidement avant la régression des signes fonctionnels et physiques. Si la guérison ne survient pas, il semble pourtant que la pénicilline ait transformé une maladie générale en une maladie locale; dans ces cas, même si l'hémoculture était négative, tout se passe comme si le premier effet du traitement était de stériliser le courant sanguin; l'action sur le foyer osseux est moins rapide; peuvent apparaître alors les abcès et les lésions osseuses décelables.

D'après les chirurgiens du Stamford Clinic Group, 10 à 5.000 unités toutes les trois heures suffisent en général, pendant une période inférieure à huit jours, pour traiter une ostéomyélite aiguë. C'est sur cette base que nous avons établi notre posologie, l'âge du malade, l'intensité de l'infection, l'évolution conduisent à augmenter ou diminuer les doses.

Dans l'ostéomyélite chronique, dont la guérison spectaculaire est beaucoup plus rare, on est obligé de prolonger la durée du traitement. Mac Kee et Houck ont augmenté de 6.000 fois

la résistance d'une souche de staphylocoque doré à la suite de soixante passages en série sur diverses concentrations de pénicilline faiblement inhibitrices. Il est certain que les staphylocoques peuvent *in vivo* acquérir cette pénicillino-résistance. L'existence de staphylocoques persistants, la difficulté pour la pénicilline de pénétrer le foyer osseux, l'ouverture chirurgicale ou fistulisée des foyers, portes ouvertes à l'infection secondaire, semblent être les principaux obstacles à l'efficacité du traitement.

En moyenne, nous avons utilisé 20.000 unités toutes les trois heures, pendant une période variable, indépendamment de l'extirpation des séquestres et des tissus nécrotiques, de toute autre intervention nécessaire, et surtout de la pénicillinothérapie locale.

# LA CONTRIBUTION FRANÇAISE

1) Dans le domaine bactériologique.

La contribution française à cette question est considérable. Le premier, Levaditi, publia en février et mars 1945, les premiers ouvrages de documentation générale sur la pénicilline, particulièrement riches des découvertes de laboratoire, américaines, anglaises, et surtout françaises (effet abiotique de la pénicilline sur le staphylocoque notamment) dont il avait eu connaissance déjà en 1943. Le mois suivant, Martin, Sureau, Nitti, Berrod, dans la collection de l'Institut Pasteur, publiaient un volume sur la pénicilline et ses applications cliniques, De Gennes et Cournot dégageaient l'essentiel des publications anglo-saxonnes. Levent rapporta des observations selon lesquelles la pénicilline est avant tout un médicament anti-staphylococcique doré et blanc (Harvier et Antonelli).

2) Dans le domaine clinique.

La part française dans ce domaine n'est pas tributaire des découvertes étrangères.

Ameline, en juin 1944, obtint une sédation fonctionnelle et locale d'une durée de trois mois à la suite d'une injection de 15.000 unités de pénicilline dans un foyer huméral d'ostéomyélite aiguë, et publia ce résultat.

Nitti et ses collaborateurs admirent l'efficacité de la pénicilline dans l'ostéomyélite avec les restrictions suivantes :

— son utilisation ne doit jamais dispenser de l'immobilisation plâtrée, ni de l'intervention chirurgicale lorsque celle-ci est indiquée;

— son action est beaucoup plus douteuse dans le traitement de l'ostéomyélite chronique, les doses quotidiennes de pénicilline doivent être plus élevées, surtout plus prolongées que dans la forme aiguë; on doit y adjoindre le traitement local. La pénicilline ne semble cependant pas raccourcir l'évolution de la maladie.

Lemierre, Reilly, Marcel Morin et Michel Rathery précisèrent l'action de la pénicilline dans quelques septicémies à microbes anaérobies.

Leveuf, enfin, vient de faire les dernières mises au point cliniques sur le traitement moderne de l'ostéomyélite. Dans les mémoires de 'Académie de chirurgie de juin 1945, il publia les observations de malades qu'il avait traités de la façon suivante : pénicilline générale, incision large des abcès suivie de fermeture immédiate avec mise en place d'une aiguille pour injections de pénicilline locale; il prescrit des sulfamides par voie buccale avant la pénicillinothérapie, et « ne croit pas que la pénicilline représente l'essentiel des résultats obtenus ».

En février 1945, il présente une communication sur 53 cas d'ostéomyélite aiguë traités par la pénicilline; c'est la plus récente mise au point française, faite par un chirurgien qui s'est particulièrement intéressé à l'ostéomyélite. Ses malades ont été traités de la façon suivante :

— pénicilline par voie parentérale d'emblée.

— Iodoseptoplix ou méthyldiazine.

— Incision large des abcès suivie de fermeture immédiate, avec mise en place d'une aiguille pour injections de pénicilline locale.

Admettant qu'il existe des erreurs de diagnostic possibles dans les formes qui guérissent sans abcès ni lésions osseuses décelables, et des formes qui se résolvent spontanément, Leveuf formule ses conclusions :

On a rarement observé une défervescence rapide de la fièvre, pas plus rapide après pénicilline, selon lui, que celle que l'on observe après immobilisation plâtrée.

On ne peut préciser si les remarquables succès observés proviennent de sa technique personnelle (ouverture des abcès et

fermeture immédiate) ou de la pénicilline, puisqu'en un cas, le succès a été obtenu sans pénicilline. La technique même du traitement chirurgical est prépondérante.

La pénicilline n'a rien changé à la fréquence des séquestres; quelle que soit la précocité de la mycothérapie, le risque d'évolution vers les accidents infectieux, la suppuration, les lésions radiologiques de l'os, reste inchangé. La pénicilline, capable de stériliser le courant sanguin, n'a que peu d'influence sur les lésions osseuses, l'ostéomyélite traduit un fléchissement de la résistance de l'organisme contre le staphylocoque du tissu osseux; elle est donc sans action sur le foyer initial.

De Fourmestraux, Fredet, Baucaud, tirent de leurs observations, des conclusions plus optimistes, car dans trois cas la suppression du traitement amène l'apparition d'une poussée nouvelle, qui guérit rapidement après reprise de la pénicillinothérapie.

Enfin, Goinard, Brincat et Stilhart publient dix observations d'ostéomyélite aiguë traitée par la pénicilline avec d'excellents résultats qui leur permettent d'affirmer la guérison très fréquente des formes précocement traitées par immobilisation plâtrée et pénicilline à fortes doses; « la précocité du diagnostic et du traitement permettront de guérir un nombre de plus en plus grand d'ostéomyélites aiguës ».

# OBSERVATIONS D'OSTEOMYELITE AIGUË RECENTE NON OPEREE

## I. — LA PENICILLINOTHERAPIE DE L'OSTEOMYELITE AU CENTRE DE RENNES

I) Organisation.

Le centre est dirigé par le Docteur Leroy, professeur de bactériologie. Il est assisté de deux externes et de trois infirmières. Une sœur infirmière dirige l'administration du service.

Les malades sont reçus au pavillon d'isolement de l'Hôtel-Dieu; on dispose de vingt lits pour les malades traités à la pénicilline. Ce nombre tend à s'accroître chaque mois, à mesure que le contingent de pénicilline dont on dispose est plus important.

2) Seule est utilisée la pénicilline américaine : Cheplin, Winthrop, C. S. C., etc...

3) Le traitement.

a) *Général.*

Nous n'utilisons que le pénicillinate de sodium présenté en ampoules contenant chacune 100.000 unités Oxford (500 à 900 U. O. au milligramme). Ces ampoules sont conservées à sec, à moins de + 4° à cause du degré hygroscopique élevé et de la thermolabilité de la pénicilline. Pour préparer la solution injec-

table, on dilue le contenu de l'ampoule dans 10 $cm^3$ de sérum physiologique; la solution contient donc 10.000 U. O. au $cm^3$; nous l'injectons uniquement par voie intra-musculaire discontinue. C'est nous, semble-t-il, la méthode de choix, du moins pour le traitement de l'ostéomyélite aiguë (nous en avons donné les raisons) ; elle ne nécessite pas d'aptitudes particulières de l'opérateur.

La pénicilline étant détruite par certains germes (surtout les bactéries gram —) et par les antiseptiques habituels, la technique de l'injection est la suivante :

Asepsie parfaite. Désinfection locale à l'éther. Injection retardée (une minute) à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stérilisées à sec. Ces injections sont répétées toutes les trois heures à des doses et pendant une durée variables avec le sujet traité.

L'avantage de cette technique est sa simplicité. Son inconvénient majeur réside dans la répétition des piqûres nécessitée par le pouvoir éphémère de la pénicilline.

Pour y pallier, nous essayons actuellement la technique préconisée aux Etats-Unis par TRUMPER et THOMSON, qui vise à prolonger les effets de la pénicilline. Le principe est le suivant : glacer (« chilling ») la zone d'injection pour y ralentir la circulation, et retarder ainsi l'absorption du médicament. La technique peut se résumer ainsi :

*a*) Deux heures avant l'injection on met sur la région deltoïdéenne choisie, une vessie remplie de glace pilée, vidée de l'excès d'air pour qu'elle s'applique parfaitement sur la peau. On la place dans une épaulière qu'un système de courroies maintient commodément sur la zone d'injection.

*b*) On refroidit le flacon de pénicilline dans la glace, cinq minutes au moins avant l'injection.

*c*) La piqûre faite, on replace l'épaulière munie de sa vessie de glace comme précédemment. Cette application doit durer douze heures au moins.

Les résultats ont été encourageants. L'unique injection est indolore. La température du deltoïde est d'environ 17°3 à un

centimètre de la peau, ce qui n'entraîne aucun danger de gelure.

b) *Local.*

— Solution de pénicillinate de sodium.

On utilise la solution contenant 1.000 unités au $cm^3$, soit en infiltrations de la région malade, soit en injections dans un foyer ouvert ou une fistule, soit en pansements, sur des compresses imbibées ou des mèches.

La solution de pénicilline est injectée dans le foyer au moyen d'une aiguille ou par le drainage. Dans ce dernier cas, l'asepsie doit être plus que jamais observée. Des auteurs ont constaté que certains caoutchoucs, notamment les caoutchoucs synthétiques, inhibent l'action de la pénicilline. De plus, les observations de la chirurgie de guerre ont montré la présence de micro-organismes gram négatif dans les blessures, attribuée à la surinfection hospitalière; ces micro-organismes détruisent le pouvoir antibactérien de la pénicilline. On a incriminé les drains, qui sont de bons vecteurs de microbes; il ne faut donc utiliser que des drains de gomme pure, convenablement stérilisés.

— *Poudre de pénicilline.*

La poudre de pénicilline peut être employée seule. Nous l'employons mélangée à la poudre de sulfamide : le contenu d'un flacon de 100.000 U. O. est mélangé à 100 grammes de 1.162 F.; la poudre obtenue contient ainsi 1.000 unités de pénicilline par gramme d'oxoseptoplix. D'autres poudres de sulfamides ont été essayées, mais le mélange se fait mal par suite du degré hygroscopique élevé de la pénicilline. C'est pourquoi nous avons conservé le 1.162 F.

Nous exposerons, maintenant, les observations de trente ostéomyélites traitées au centre de Pénicillinothérapie de Rennes. Nous les avons classées d'après leur état au moment où nous avons commencé de les traiter. Les ostéomyélites dont l'histoire était semblable ont, dans l'ensemble, réagi pareillement à la pénicilline. Nous avons distingué trois groupes :

I. — Ostéomyélites aiguës non opérées avant la pénicillinothérapie.

II. — Ostéomyélites aiguës opérées avant la pénicillinothérapie.

III. — Ostéomyélites chroniques.

OBSERVATION N° 1

D... Raphaël, deux ans, ostéomyélite aiguë de l'extrémité inférieure du fémur droit.

*Antécédents héréditaires.*

Rien à signaler.

*Antécédents personnels.*

L'enfant est enrhumé depuis quelques jours lorsqu'un écoulement de l'oreille droite provoque la consultation d'un spécialiste qui diagnostique une otite aiguë avec retentissement mastoïdien et prescrit un traitement sulfamidé (15 décembre 1944).

*Histoire de la maladie.*

Quatre jours après, l'enfant se plaint de douleurs dans le pied droit. Le lendemain, ses parents constatent qu'il ne cesse de crier, que sa cuisse droite est augmentée de volume, et que la température oscille autour de 40°. Il entre à la clinique du Docteur Abel Pellé le 21 décembre.

*Examen — Signes généraux.*

Pâleur, faciès d'un infecté. Fièvre à 40 2/10. Pouls 150. Frissons, cris spontanés, insomnie, diarrhée.

*Signes fonctionnels.*

Douleur spontanée très violente arrachant des cris à l'enfant. Le membre inférieur droit est immobilisé en rotation externe et abduction, cuisse légèrement fléchie sur le bassin, jambe demi-fléchie sur la cuisse.

*Signes physiques.*

La cuisse droite est très augmentée de volume. Il existe une tuméfaction en masse immédiatement au-dessus du genou. La palpation, très douloureuse, révèle un œdème de toute cette région et un empâtement profond, circulaire, au-dessus des condyles fémoraux. Les mouvements passifs de l'articulation du genou sont possibles et amples, bien que douloureux. On palpe une adénopathie inguinale droite (huit ganglions petits et durs).

Le diagnostic d'ostéomyélite aiguë est posé.

*Traitement.*

On dispose fortuitement de trois ampoules de pénicilline de 200.000 unités chacune et qui seront périmées le surlendemain. On cesse les sulfa-

mides qui avaient été prescrits pour l'otite et on traite le malade de la façon suivante :

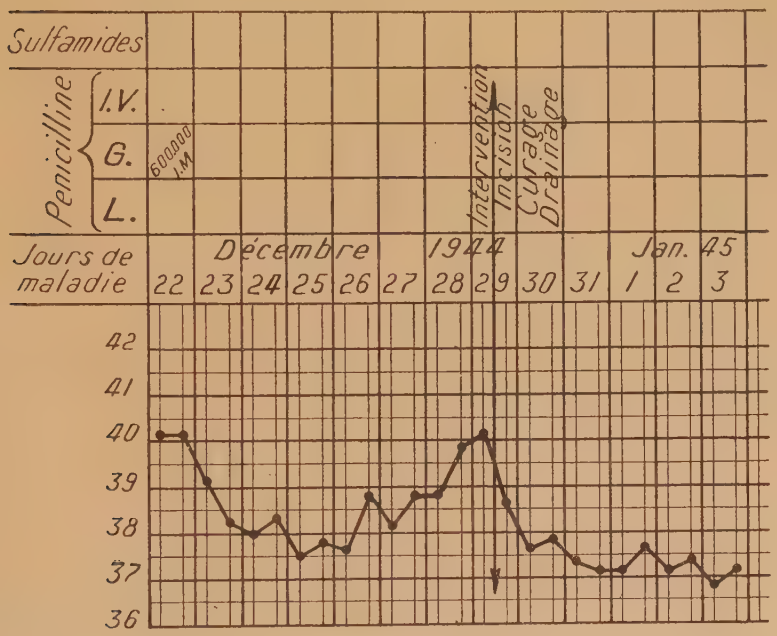
Une injection toutes les trois heures de 4 cc. environ de pénicilline (20.000 unités au centimètre cube) par voie intra-musculaire.

Compresses, bandes en permanence sur la région malade. Pas de plâtre.

*Evolution.*

Après la chute rapide de la fièvre en vingt-quatre heures, on remarque :

Le 24 décembre : que l'otorrhée a disparu, et que l'empâtement profond de la cuisse a diminué.




Observation 1

Le 25 décembre : l'empâtement profond a disparu, ainsi que les cris spontanés. Les douleurs à la palpation et à la mobilisation sont moins vives. Il subsiste cependant un œdème sous-cutané important. Les ganglions inguinaux ont nettement diminué de volume.

Le 26 décembre. L'amélioration locale s'est maintenue.

Le 28 décembre (soir) : toute la symptomatologie de la période d'état s'installe à nouveau ; la douleur est très vive et la tuméfaction osseuse reparaît.

On ne dispose plus de pénicilline. Le Docteur Abel PELLÉ intervient le 29 décembre.

« Incision face externe de la cuisse droite (extrémité inférieure) qui donne immédiatement issue à un pus jaune, abondant, très liquide, inodore. Débridement du foyer sans curettage osseux. Contre-incision externe et drainage en seton avec une mèche iodoformée ».

Chute de la fièvre en quarante-huit heures. Cessation des phénomènes douloureux, des signes locaux et généraux. Cicatrisation complète en trois semaines. La marche est normale ; cette guérison est maintenue six mois après.

## OBSERVATION N° 2

B... Carentin, seize ans, ostéomyélite aiguë bipolaire du fémur. Rechute.

*Histoire de la maladie.*

Ce malade qui a eu une angine sévère pendant le mois de décembre 1944 souffre d'un furoncle de la lèvre supérieure en juin 1945, qui guérit après une semaine de traitement sulfamidé.

Brusquement, il présente le 12 juillet 1945 :

— des douleurs violentes au niveau de la cuisse droite ;

— une fièvre à 41° 5/10 ;

— un état général grave avec teint plombé, nausée, céphalée.

Son médecin, disposant de pénicilline, lui aurait fait quelques injections dont le nombre et les modalités ne sont pas précisées. L'état demeure stationnaire et on plâtre le membre malade. Le seul symptôme qui régresse étant la douleur, le malade entre au Centre le 20 juillet 1945.

1) *A son entrée*, on soumet le malade au traitement pénicilliné (500.000 unités en cinq jours par voie I. M.) ; l'état général s'améliore, la douleur diminue, la température (39°4) à l'entrée, revient à la normale en sept jours, puis remonte progressivement. Un séro-diagnostic se révèle positif à l'Eberth. On suspend la pénicilline et le malade rentre chez lui, après guérison apparente des phénomènes osseux infectieux.

2) Rentré chez lui, serait apparue une éruption cutanée rouge dont le diagnostic n'a pas été fait et qui guérit spontanément en trois jours.

3) Le malade qui est resté subfébrile (38°) voit sa température remonter et se stabiliser aux environs de 39°. On enlève le plâtre le 20 août et de légères douleurs réapparaissent, tandis que la fièvre baisse aux environs de 37°5. Les douleurs deviennent alors intolérables, au niveau du grand trochanter, de l'articulation coxo-fémorale et du genou droit.

4) Le 20 septembre, le malade rentre dans le service.

*Examen.*

Malade très amaigri. Fièvre 37°2 matin, 38° soir.

Membre inférieur droit en rotation externe.

Le triangle de Scarpa du côté droit semble comblé; le pli de l'aîne est effacé. Toute la région coxo-fémorale est augmentée de volume; adénopathie inguinale bilatérale plus marquée à droite.

Douleurs violentes à la pression sur le genou droit, où les signes radiologiques sont pourtant négatifs; douleur légère à la palpation profonde de la fosse iliaque droite; douleur nette à la pression sur le grand trochanter.

*Radiographie.*

La longueur du col du fémur est diminuée. Le grand trochanter, affaissé, est très déformé. On note quelques géodes dans toute l'extrémité supérieure du fémur. L'articulation est sans doute intéressée.

Pas de lésions radiologiques de l'extrémité inférieure du fémur où les signes cliniques sont nets.

On pose le diagnostic d'ostéomyélite bipolaire du fémur droit.

*Traitement.*

Plâtre de coxalgie. Pénicilline 40.000 unités I. M. par jour pendant neuf jours, soit 360.000 U. O.

*Evolution.*

En cours de traitement, la fièvre tombe; la température se maintient à la normale; la tuméfaction de la région coxo-fémorale diminue jusqu'à disparaître. Les signes, à l'extrémité inférieure du tibia disparaissent également. Le malade sort amélioré le 3 octobre.

OBSERVATION N° 3

B... Paulette, sept ans, ostéomyélite aiguë de l'extrémité inférieure du fémur droit.

*Histoire de la maladie.*

Début brutal par une douleur très violente au niveau du tiers inférieur de la cuisse droite, accompagnée d'une fièvre élevée, de frissons et d'un état délirant.

Un traitement sulfamidé reste sans effet et l'enfant entre dans le service le 11 août 1945.

*Examen.*

Le teint est très pâle; les yeux sont cernés et brillants. Fièvre à 41° 2/10. Pouls à 180, l'enfant est agitée et délire. La cuisse droite est le siège d'une tuméfaction circulaire, osseuse au niveau de ses deux tiers inférieurs; chaleur locale, douleur spontanée et provoquée. Le creux poplité est comblé.

*Traitement.*

On institue un traitement par la pénicilline en I. M.

30.000 unités toutes les trois heures les quatre premiers jours.

20.000 unités toutes les trois heures le cinquième jour.

15.000 unités toutes les trois heures les cinq jours suivants.

Soit 1.890.000 unités en dix jours. Pas de plâtre.

*Evolution.*

L'état, d'abord stationnaire pendant deux jours, s'améliore un peu le troisième jour; la fièvre est tombée à 37°8, l'enfant, prostrée, fatiguée ne délire plus; mais les signes locaux persistent. Par la suite, l'enfant semble s'acheminer doucement vers la guérison, mais la température oscille constamment autour de 38°. La malade devient calme, répond aux questions, se laisse examiner avec soin lorsqu'on palpe la région malade avec douceur L'inappétence disparaît.

*Radiographie.*

Une radiographie pratiquée le 22 août, face et profil, montre l'intégrité apparente absolue de l'os et du périoste en un point quelconque du fémur droit.

*Laboratoire.*

Deux ponctions opérées dans le foyer après le traitement pénicilliné permettent de retirer 2 cm3 environ de liquide eau de roche à chaque fois. Ce liquide contient des polynucléaires, aucun germe. On profite des ponctions pour injecter 20.000 unités de pénicilline dans le foyer.

La cuisse malade devient de moins en moins douloureuse, mais reste augmentée de volume. On sent une tuméfaction en fuseau à la partie moyenne de la cuisse. La peau est de couleur normale; il n'y a pas de fluctuation, ni de chaleur locale. La fièvre oscille autour de 38°.

Le 28 août on plâtre l'enfant (gouttière plâtrée de la racine de la cuisse jusqu'au mollet), dans le service de chirurgie où elle reste sous surveillance.

*Radiographie* le 13 septembre 1945.

Sur les radiographies de face et de profil, on note des zones de raréfaction osseuse, des géodes s'étendant de l'extrémité inférieure du fémur jusqu'à sa partie moyenne. De face, on voit une zone de raréfaction osseuse continue sur toute cette distance, ainsi que de petites plages de raréfaction osseuse sur toute l'extrémité inférieure. De face et de profil, on note que le périoste, épaissi et soulevé, est irrégulier le long du bord interne du fémur et séparé du corps de l'os par des zones claires où la substance osseuse a disparu en partie.

*La malade sort à ce moment, améliorée* au point de vue général, mais fébrile.

## OBSERVATION N° 4

J... Philippe, cinq ans et demi, ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du tibia droit.

*Histoire de la maladie.*

L'enfant a présenté d'abord un furoncle au niveau de la utbérosité antérieure du tibia droit. Au cours de l'évolution de ce furoncle sont apparues une tuméfaction volumineuse de toute la région, une lymphangite réticulaire et une importante adénopathie inguinale et rétro-crurale.

Le 2 août, les douleurs sont très violentes, la fièvre est à 40°; un traitement sulfamidé n'a procuré aucune amélioration.

Entrée le 3 août, le malade a un très mauvais état général, la fièvre dépasse 40°.

*Traitement.*

500.000 unités de pénicilline en six jours (voie I. M.). La température oscille pendant deux jours, tombe le quatrième jour, l'état général s'améliore et l'état local est bon.

*Guérison en sept jours.*

OBSERVATION N° 5

C... Jean-Claude, douze ans, ostéomyélite aiguë.

*Histoire de la maladie.*

En juillet 1945, le malade, qui porte de nombreuses écorchures au pied droit, voit ses blessures s'infecter. Son état général devient grave. La fièvre atteint 40°. Traitement sulfamidé sans résultat.

*Entré au centre* le 28 août 1945.

Il présente alors une grosse tuméfaction de la partie inférieure droite du fémur ; le Docteur Pouliguen nous l'envoie avec le diagnostic d'ostéomyélite aiguë. La ponction d'un abcès sous-malléolaire interne ramène du pus à staphylocoques dorés. On lui injecte par voie I. M. 500.000 unités de pénicilline en deux jours.

*Evolution.*

Guérison complète en quarante-huit heures.

OBSERVATION N° 6

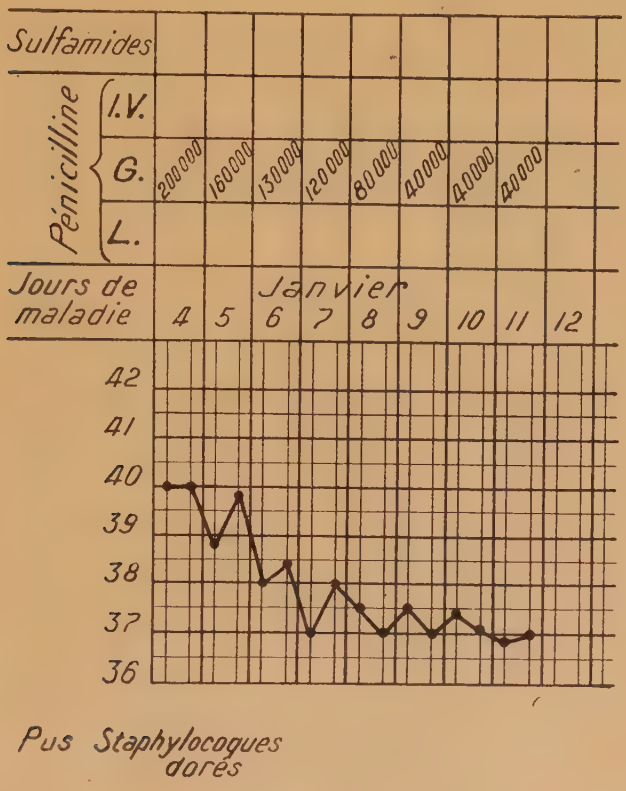
S... Jean, dix huit mois.

Malade atteint d'ostéomyélite de l'extrémité inférieure du fémur droit, avec fièvre élevée depuis une semaine.

*A son entrée,* on note :

Région fémorale inférieure globuleuse, œdémateuse. Le genou est en demi-flexion. La ponction du genou ramène 200 cm3 d'un liquide puriforme contenant en abondance des staphylocoques dorés. La fièvre est à

40° ; l'état général est très grave. La radio ne montre aucune lésion (l'ossification n'étant pas encore faite).




OBSERVATION 6

On administre 810.000 unités de pénicilline en huit jours. Le quatrième jour du traitement, la température est à 37°, l'état général très amélioré ; la tuméfaction diminue progressivement de volume ; les mouvements de l'articulation redeviennent possibles.

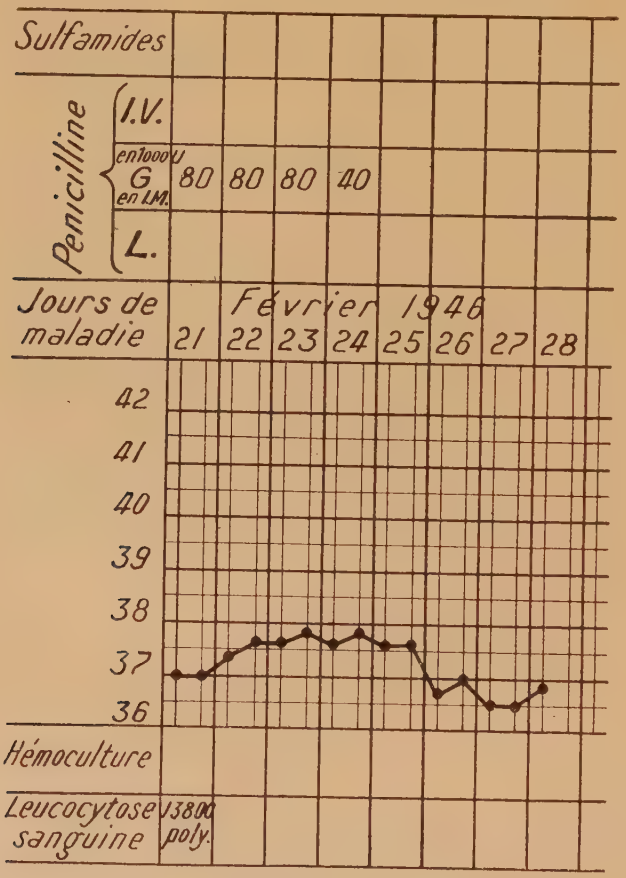
*Au huitième jour, la guérison est acquise, sans intervention.*

OBSERVATION N° 7

B... Guy, dix ans.

*Histoire de la maladie.*

Le malade a eu à l'âge de trois ans une ostéomyélite de l'humérus droit. A l'âge de sept ans, il eut un « rhumatisme polyarticulaire » commençant




OBSERVATION 7

par le membre supérieur droit, avec gonflement des deux poignets et des deux coudes accompagné de douleurs vives. Pas de fièvre, mais hyperleucocytose.

Il entre le 21 février 1946, dans le service pour une histoire analogue diagnostiquée alors maladie de Chauffard-Still. L'examen du malade montra qu'il s'agissait d'une ostéomyélite à foyers multiples, ce qui fut confirmé par la radiographie.

*Traitement.*

280.000 unités de pénicilline en quatre jours (voie I. M.).

Formule leucocytaire à l'entrée (numération 3.000.000) :

| | |
|---|---|
| Leucocytes | 13.800 |
| Poly. neutro. | 76.90 |
| éosino. | 0,80 |
| baso. | 0.80 |
| Grands mono. | 7.10 |
| Moyens mono. | 3.20 |
| Petits mono. | 8.40 |
| Monocytes | 2.10 |
| Métamyélocytes | 0.70 |

*Evolution.*

Dès le deuxième jour, diminution de la douleur, après le quatrième jour, disparition du gonflement, de la douleur, de l'état subfébrile.

Le malade rentre chez lui, amélioré. Il est à nouveau admis dans le service le 5 avril 1946, à la suite d'une rechute.

A ce moment, il présente les signes d'une ostéomyélite subaiguë. Examen de laboratoire le 6 avril :

| | |
|---|---|
| Numération | 3.075.000 C. R. |
| leucocytes | 9.500 |

*Formule leucocytaire.*

| | |
|---|---|
| Polynucléaires neutrophiles | 51.00 |
| éosinophiles | 6.40 |
| basophiles | 0.60 |
| Moyens mononucléaires | 18.60 |
| Petits mononucléaires | 22.80 |
| Mononcytes | 0.60 |

*Traitement.*

1.040.000 U. O. par voie intra-musculaire en douze jours ; le 19 avril :

*Formule leucocytaire :*

| | |
|---|---|
| Leucocytes | 8.700 |
| Polynucléaires neutrophiles | 49.90 |
| éosinophiles | 5.40 |
| basophiles | 0.30 |
| Moyens mononucléaires | 2.70 |
| Petits mononucléaires | 39 |
| Monocytes | 2.70 |

Disparition de tous les signes cliniques. Le malade sort guéri ; cette guérison est confirmée deux mois après.

## OBSERVATION N° 8

L... Odile, trois mois. Ostéomyélite aiguë du maxillaire supérieur droit.

Une ponction a montré la présence de staphylocoques dorés dans le pus. Pas de fièvre.

Traitement à son entrée le 4 décembre 1945.

575.000 U. O. réparties en injections intra-musculaires toutes les trois heures, pendant sept jours ; 20.000 localement.

Pénicilline par voie générale, voie locale :

| | | |
|---|---|---|
| 4 décembre | 75.000 | |
| 5 « | 120.000 | |
| 6 « | 100.000 | 20.000 |
| 7 « | 100.000 | |
| 8 « | 80.000 | |
| 9 « | 40.000 | |
| 10 « | 40.000 | |

Le huitième jour, sort apparemment guéri.

La malade revient le 29 décembre pour une reprise de la suppuration.

*Traitement.*

| | pénicilline générale I. M. | pénicilline locale |
|---|---|---|
| 29 décembre | 40.000 | 20.000 |
| 30 « | 40.000 | |
| 31 « | 40.000 | 20.000 |

soit 120.000 I. M., 40.000 localement.

La malade sort le 4 janvier, apparemment guérie.

La suppuration a repris, entretenue par un séquestre. *L'ablation du séquestre a amené la guérison complète.*

OBSERVATION n° 9

G..., un mois, ostéomyélite aiguë du maxillaire inférieur droit.

*Histoire de la maladie.*

La maladie a commencé par une tuméfaction et une rougeur de la région maxillaire inférieure droite qui ont fait penser à un adéno-phlegmon. Est apparue alors une fistule gingivale. Pas de fièvre.

*Examen.*

A l'entrée le 21 février 1946, on note :

1) Une lésion à siège angulo-maxillaire droit. La peau est tendue, violacée, parcourue par une réticulum veineux visible. Douleurs violentes à la pression. Toute la moitié droite de la face est tuméfiée.

2) Une lésion à la main droite, avec empâtement et fluctuation, à la face dorsale, au niveau du carpe.

3) Une lésion à la cuisse droite, face interne du tiers inférieur avec gonflement, rougeur, fluctuation, douleur.

La ponction ramène du pus dont l'analyse montre la présence de staphylocoques dorés. Examen cytologique : polynucléaires en voie de désintégration.

*Traitement.*

400.000 unités en quatre jours I. M.

| | I. M. | locale |
|---|---|---|
| 21 février | 120.000 | 10.000 |
| 22 « | 120.000 | 10.000 |
| 23 « | 80.000 | 10.000 |
| 24 « | 40.000 | 10.000 |

*Evolution.*

Le 5 février, on remarque :

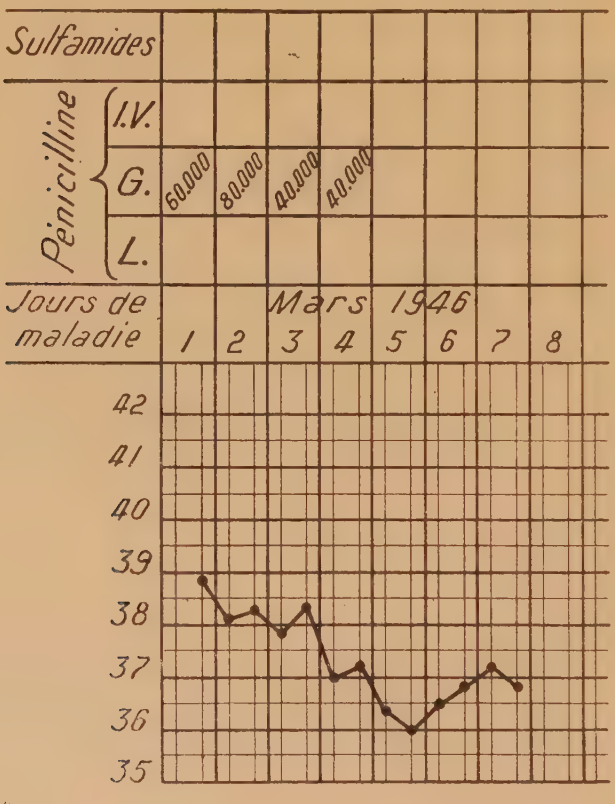
Disparition de la rougeur. Diminution des tuméfactions au niveau des trois lésions ; seule existe encore la fluctuation à la cuisse droite. Pas de fièvre. Etat général excellent. La guérison n'étant pas complète, on injecte

120.000 unités les 6, 7 et 8 mars, en I. M., la fièvre monte à 39°, le 14 mars. Localement, l'état est bon, l'état général est mauvais.

La malade quitte le service avec ses parents à ce moment, malgré les conseils du chef de service. Il n'a plus été possible de la suivre.

OBSERVATION N° 10

B... Arlette, sept semaines. Ostéomyélite aiguë du maxillaire supérieur gauche.




OBSERVATION 10

A la suite d'une sinusite, la petite malade a été amenée dans le service le 1er mars 1946, porteuse d'une tuméfaction de la joue gauche en rapport

avec une ostéomyélite du maxillaire supérieur gauche, origine d'une suppuration qui se fait jour par :

le voile du palais,
les alvéoles,
le sillon gingivo-labial.

La fièvre est à 38°9, état général médiocre.

*Traitement.*

220.000 unités de pénicilline I. M. en quatre jours.

*Evolution.*

Chute de la fièvre, en trois jours, la température revient à la normale. Diminution sensible de la suppuration. Le bébé est parti en bonne voie de guérison.

*Revue un mois après : la guérison était confirmée.*

OBSERVATION N° 11

B... Marie-Thérèse, neuf ans. Ostéomyélite aiguë de l'extrémité inférieure du tibia gauche.

*Histoire de la maladie.*

Début brutal par une douleur vive à la pointe de la malléole interne gauche, accompagnée d'une fièvre à 39° et suivie de l'apparition d'une tuméfaction importante ; sulfamidothérapie sans résultat.

*Entrée* le 17 septembre 1945.

On remarque la tuméfaction sur la face antérieure de l'extrémité inférieure de la jambe gauche, entourée d'une zone d'œdème dure. La ponction est blanche ; la douleur d'intensité moyenne. Fièvre à 38°5.

*Radiographie.*

Le 17 septembre : montre une zone suspecte autour du cartilage de conjugaison de l'épiphyse tibiale inférieure (discrètes lésions de décalcification au-dessus et au-dessous).

*Traitement.*

Du 17 au 25 septembre, 480.000 unités de pénicilline en intra-musculaire ; localement quatre fois 20.000 unités en injections dans le foyer.

*Evolution.*

*Radiographie* : le 22 septembre, après six jours de traitement : persistance des lésions antérieures; on distingue des géodes nombreuses occupant toute l'extrémité inférieure du tibia au-dessus du cartilage de conjugaison.

Le 26 septembre, après dix jours de traitement : mêmes images; l'os, vu de profil, est un peu augmenté de volume par rapport à l'os sain.

*Cliniquement*, amélioration très rapide de l'état général. Chute de la fièvre en quatre jours. *Guérison clinique en dix jours.*

## OBSERVATION N° 12

B... Lucile, cinq ans. Ostéomyélite aiguë du temporal gauche.

La petite malade a présenté d'abord des signes généraux d'infection grave, s'accompagnant d'une fièvre en plateau à 40°. Au bout de trois jours, le diagnostic d'ostéomyélite aiguë du temporal gauche a été porté. Elle présentait les signes suivants :

Gonflement de la région temporale avec déplacement du pavillon de l'oreille en bas et en dehors.

*Radiographie.*

Lésions typiques de l'écaille.

Laboratoire : la ponction ramène un peu de pus où l'on met en évidence la présence de staphylocoques dorés.

*Traitement.*

| Date | Pénicilline I. M. | Température matin | Température soir |
|---|---|---|---|
| 6 octobre | 120.000 U. O. | 38°9 | 37°4 |
| 7 | 180.000 | 37°8 | 38°9 |
| 8 | 140.000 | 37°4 | 37° |
| 9 | 60.000 | 37° | 37°7 |
| 10 | | 37°2 | 37°6 |
| 11 | | 37°1 | 36°9 |

Soit 500.000 unités par voie intra-musculaire en quatre jours.

Entrée le 5 octobre, la malade est sortie le 12 octobre, *cliniquement guérie.* Revue un mois après, la guérison était maintenue.

OSTEOMYELITES AIGUES NON OPEREES AVANT PENICILLINOTHERAPIE

| N° | Localisation | Age | Posologie - Administration (Dose de début) | Durée du traitement | Dose totale de pénicilline génér. en Uo | Traitement local associé | Résultat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Fémur (Extr. infér.) | 2 ans | 80.000 IM toutes les 3 heures | 1 jour | 600.000 | Intervention | guérison après intervention |
| 2 | Fémur (bipolaire) | 15 ans | | | 500.000 | | amélioré |
| 3 | Fémur (Extr. infér.) | 7 ans | 30.000 IM toutes les 3 heures | 10 jours | 1.890.000 | | amélioré |
| 4 | Tibia (Extr. supér.) | 5 ans ½ | 10.000 IM toutes les 3 heures | 7 jours | 500.000 | | guérison |
| 5 | Tibia (Extr. infér.) | 12 ans | 30.000 IM toutes les 3 heures | 2 jours | 500.000 | | guérison |
| 6 | Fémur (Extr. infér.) | 18 mois | 30.000 IM toutes les 3 heures | 8 jours | 810.000 | | guérison |
| 7 | Tibia (Extr. infér.) | 10 ans | 10.000 IM toutes les 3 heures | 4 jours | 280.000 | | guérison |
| 8 | Maxillaire supér. | 3 mois | 15.000 IM toutes les 3 heures | 6 jours puis 3 j. | 57.000 puis 200.000 | Séquestrectomie 3 fois 20.000 localement | guérison |
| 9 | Maxillajre infér. | 1 mois | 10.000 IM toutes les 3 heures | | 400.000 | | échec |
| 10 | Maxillaire supér. | 7 sem. | 10.000 IM toutes les 3 heures | 4 jours | 220.000 | | guérison |
| 11 | Tibia (Extr. infér.) | | 10.000 IM toutes les 3 heures | 8 jours | 480.000 | 80.000 Uo localement | guérison |
| 12 | Temporal | 5 ans | IM toutes les 3 heures | 4 jours | 500.000 | | guérison |

## COMMENTAIRES

## L'Action de la Pénicilline

1°) *Signes toxiques.*

Dans tous les cas, il y a d'abord et immédiatement amélioration des signes toxiques. Le teint anémique et plombé disparaît pour faire place progressivement à une recoloration du visage. La douleur diminue, la sensation de fatigue intense s'atténue et s'efface. L'aspect du malade, qui n'a plus de torpeur ou d'agitation, est tel qu'on a l'impression de lui avoir administré un tonique puissant. Du point de vue subjectif, il existe une sensation d'euphorie correspondante.

2°) *Fièvre et infection.*

La fièvre baisse le plus souvent dès les premières vingt-quatre heures, elle attend parfois quarante-huit heures pour décroître et dans tous les cas, la chute thermique n'est pas brutale et complète. La fièvre témoigne de l'infection, l'infection est causée par les staphylocoques. La défervescence retardée est expliquée par le fait généralement admis que la pénicilline n'agit sur les micro-organismes qu'après un certain nombre de divisions et au bout de la sixième génération environ. Alors intervient son effet abiotique qui empêche les germes de pulluler et les livre à une phagocytose d'autant plus puissante que la pénicilline est inoffensive vis-à-vis des globules blancs.

3°) *Formule sanguine.*

La pénicilline augmente au début le taux des leucocytes pour le faire revenir progressivement au taux normal, selon l'évolution favorable de l'ostéomyélite aiguë; parallèlement, le nombre des polynucléaires augmente. On peut remarquer (obs. n° 7) qu'en un cas l'approche de la guérison coïncide avec une inversion de la formule : polynucléaires 54 %, mononucléaires

43 %. « C'est la règle au cours de la guérison de la méningite cérébro-spinale traitée par la pénicilline. »

4°) *Radiographie.*

La pénicilline n'influence en rien les lésions osseuses décelables à la radiographie. La période des lésions décelables peut coïncider avec le stade de guérison clinique.

5°) *Efficacité.*

Sur douze malades atteints d'ostéomyélite aiguë non opérée, la pénicilline a procuré neuf guérisons : six avec la pénicillinothérapie générale seule, une avec association de pénicilline locale, deux après un acte chirurgical simple.

Aucun malade n'a été plâtré d'emblée dans notre service. Ce n'est donc pas l'immobilisation qui a procuré ou favorisé la guérison.

Il y a une guérison remarquable d'une ostéomyélite du maxillaire chez le nourrisson (obs. n° 10), une guérison après intervention d'un cas identique (obs. n° 8).

Un échec (obs. n° 9), après amélioration des signes locaux.

Nous considérons que, dans le cas d'ostéomyélite aiguë non opérée, la pénicillline est très efficace. On doit l'administrer par voie générale (intra-musculaire discontinue) ; par injection locale en profitant des ponctions. La chirurgie intervient à la demande, et est souvent réduite au minimum. Il ne semble pas qu'on doive la préconiser d'emblée.

# OSTEOMYELITES AIGUES OPEREES AVANT PENICILLINOTHERAPIE

OBSERVATION N° 13

L... andré, quarante-cinq ans, ostéomyélite iliaque.

*Histoire de la maladie.*

Ce malade a présenté un état septico-pyohémique dont l'hémoculture a révélé la nature staphylococcique. Secondairement est apparue une ostéite iliaque droite. Le chirurgien est intervenu et a découvert des lésions osseuses étendues avec nécrose; ce traitement, associé à la sulfamidothérapie est resté inopérant (22 juin 1945).

*Entrée* au centre le 30 juin 1945. Le malade est très fatigué; fièvre à 39°. Une plaie atone découvre le quart antérieur de la crête iliaque nécrosé. La formule sanguine est la suivante (2 juillet) :

*Hématies* : 2.600.000 (légère polychromatophilie).

*Leucocytes* : 12.200.

Poly. neutrophiles : 89 %.
Poly. éosinophiles : 0,5 %.
Grands mononucléaires : 7 %.
Moyens mononucléaires : 1 %.
Petits mononucléaires : 3 %.

L'hémoculture est positive au staphylocoque.

*Traitement.*

Pénicilline par voie intra-musculaire : 30.000 unités les trois premiers jours, puis 20.000 le quatrième jour, enfin 10.000 du cinquième au neuvième jour, toutes les trois heures. Au total 1.030.000 unités.

*Evolution.*

Amélioration rapide et considérable de l'état local. La cicatrisation se fait jour, le bourgeonnement s'intensifie, l'os se recouvre. L'état général

s'améliore rapidement (perte de l'inappétence et de la fatigue). Seule, la température ne revient à la normale qu'au bout de dix jours.

Formule sanguine le 8 juillet :

*Hématies* : 2.465.000.

*Leucocytes* : 8.100.

Poly. neutrophiles : 80 %.
Poly. éosinophiles : 0,80 %.
Grands mononucléaires : 1,60 %.
Moyens mononucléaires : 12,80 %.
Petits mononucléaires : 4,80 %.

Disparition de la polychromatophilie.

## OBSERVATION N° 14

A... Nicole, ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du tibia gauche.

*Histoire de la maladie.*

Début par une douleur vive au talon gauche suivie d'un état général grave avec fièvre à 40°. On immobilise la jambe par un plâtre et, devant la persistance des signes, on incise trois jours après jusqu'au périoste le foyer tibial qui est apparu. Il n'y a pas d'amélioration et la malade entre dans le service le 24 octobre.

*Examen.*

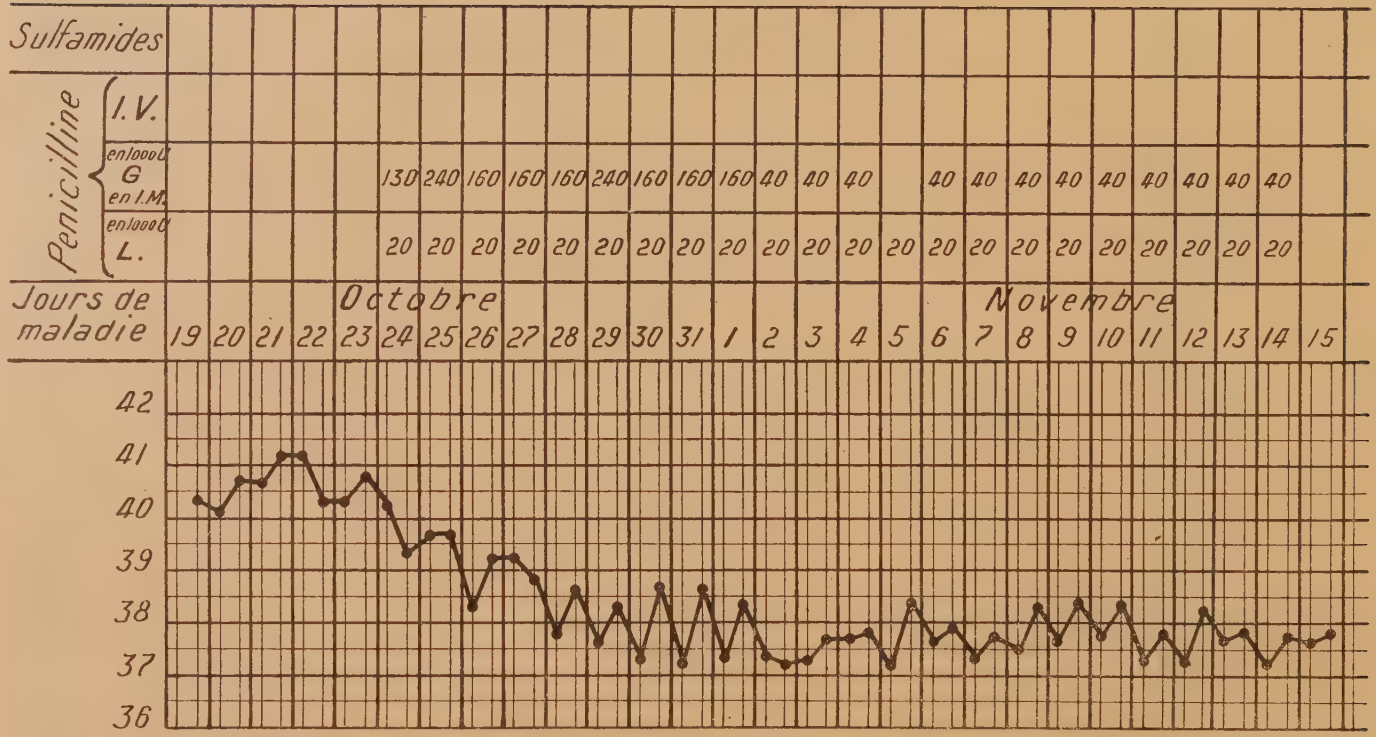
Teint pâle, fièvre 40°, douleurs spontanées, violentes, œdème léger de toute la jambe gauche : on remarque la plaie opératoire face antéro-interne de l'extrémité supérieure du tibia et une autre localisation à l'extrémité interne de la clavicule gauche, s'accompagnant de fluctuation.

*Traitement.*

Après cinq jours de sulfamidothérapie, on utilise la pénicilline à la fois par voies générale et locale (1.750.000 unités en vingt-et-un jours).

*Evolution.*

La fièvre cède immédiatement à la pénicillinothérapie ainsi que les phénomènes toxiques généraux. Les douleurs cessent, l'œdème diminue. La malade sort le 1er décembre, en voie de guérison mais non guérie. La fièvre oscille toujours autour de 38°.




Observation 14

OBSERVATION N° 15

C... Rémy, douze ans, ostéomyélite aiguë du péroné droit.

*Histoire de la maladie.*

Il s'agit d'un enfant qui a été opéré il y a trois semaines pour ostéomyélite aiguë du péroné. L'état général et local, la fièvre ne s'améliorent pas.

*Entrée* le 24 novembre 1945 :

La radiographie montre une décalcification importante du péroné droit en entier, avec un séquestre dans la région moyenne et une réaction périostée importante.

*Traitement.*

440.000 unités de pénicilline toutes les trois heures en six jours, soit :

25 novembre 120.000 I. M.
26 novembre 80.000 «
27 novembre 80.000 «
28 novembre 80.000 «
29 novembre 40.000 «
30 novembre 40.000 «

*Evolution.*

L'état général et local s'améliorent rapidement. La guérison semble en bonne voie.

Le malade revient le 20 février 1946 pour une récidive. On note une tuméfaction fluctuante à la face latéro-externe de la jambe droite entre la malléole externe et la cicatrice de l'opération antérieure. L'état général est bon, mais la fièvre oscille entre 37°4 et 37°9.

La radiographie montre qu'il s'agit d'une lésion ancienne non évolutive.

*Traitement.*

20.000 unités de pénicilline en solution, localement, deux fois en six jours.

*La lésion locale guérit*, mais le malade sort toujours subfébrile.

OBSERVATION N° 16

D... Bernard, ostéomyélite aiguë de l'extrémité inférieure du tibia.

*Histoire de la maladie.*

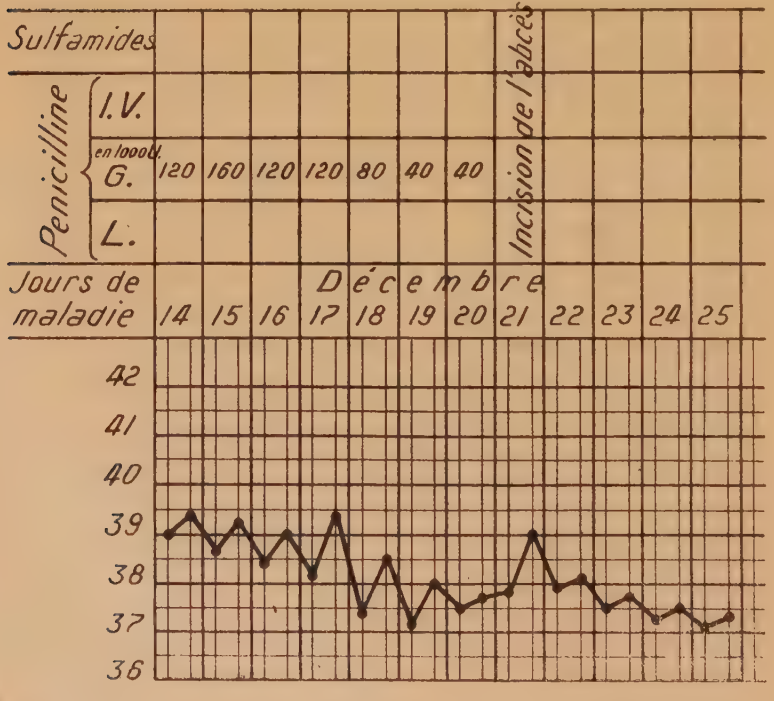
Au mois de septembre, il a présenté des symptômes ayant justifié l'intervention (curettage du tibia). La suppuration ayant persisté, nous le recevons au centre.

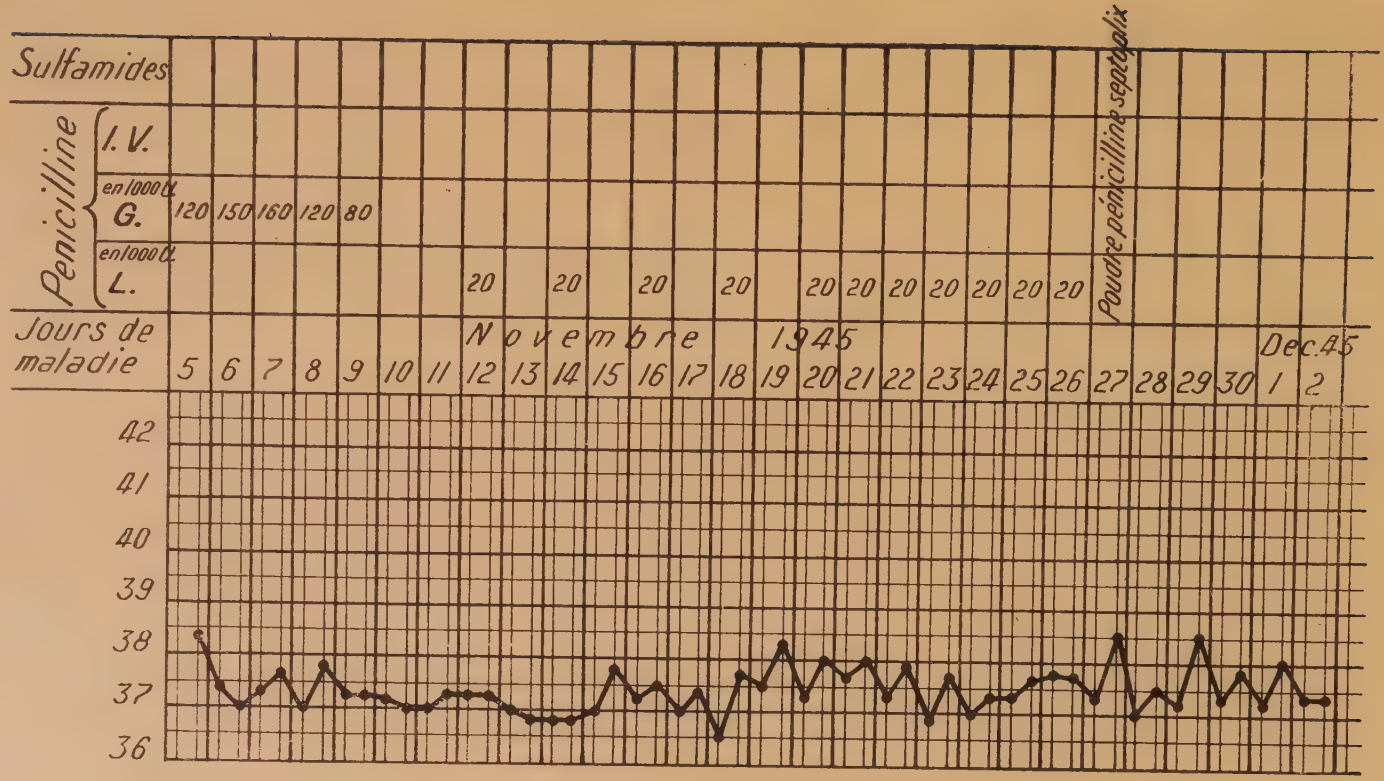
*Traitement.*

Entré le 5 novembre 1945. L'état général est bon. La fièvre à 38°. On soumet le malade au traitement pénicilliné : 640.000 unités par voie générale, 240.000 localement.

L'enfant quitte le service en voie de cicatrisation. Mais, revu plus tard, n'a pas guéri.

OBSERVATION N° 17






OBSERVATION 16

P... Marie-Thérèse, huit ans, ostéomyélite aiguë de l'extrémité inférieure du fémur.

*Histoire de la maladie.*

Début le 12 décembre par des phénomènes généraux graves, une fièvre à 40°, des douleurs spontanées violentes au niveau de la cuisse gauche. L'intervention chirurgicale n'amène pas d'amélioration ni locale ni générale. Le traitement pénicilliné est entrepris deux jours après l'intervention (620.000 unités-I. M. en huit jours).

Grosse amélioration générale et locale. Après incision de l'abcès, la malade s'achemine vers la guérison.

OBSERVATION N° 18

D... Lucien, treize ans, ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du tibia.

*Histoire de la maladie.*

A la suite d'une arthrite post-traumatique du genou gauche, l'enfant présente un état grave, avec fièvre à 40°, teint plombé, anorexie, demi-coma (carphologie) ; des douleurs violentes au niveau de l'épiphyse supérieure du tibia gauche, suivies de l'apparition d'une tuméfaction fluctuante dans cette région. Une incision est pratiquée, mais le pus est mal collecté (15 décembre). La radiographie montre des lésions d'ostéomyélite.

Entré au centre le 20 décembre 1945, en mauvais état général.

*Traitement.*

580.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire du 21 au 28 décembre.

L'état général s'améliore immédiatement le 22. La fièvre tombe ensuite ; enfin la suppuration tarit peu à peu, la cicatrisation évolue favorablement. *Guérison.*

OBSERVATION N° 19

M... Michelle, neuf ans et demi, ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du tibia droit.

*Histoire de la maladie.*

Le début remonte au 5 août 1945 ; la maladie s'est manifestée par des douleurs violentes au niveau de la jambe droite, accompagnée de rougeur

et tuméfaction. Le diagnostic de phlegmon fut posé. On opère; on pratique trois incisions : l'une se ferme, les deux autres suppurent et se fistulisent. La fièvre n'est jamais inférieure à 39°.

On pose le diagnostic d'ostéomyélite, confirmé par la radiographie.

*A son entrée*, on constate que deux plaies opératoires suppurent (pus à staphylocoque doré).. Pas de sphacèle.

*Traitement.*

505.000 unités de pénicilline réparties en injections intra-musculaires toutes les trois heures, du 17 au 24 octobre. La fièvre baisse, mais subsiste néanmoins entre 37°2-38°. La suppuration diminue sans tarir.

*Evolution.*

La malade quitte le service après dix jours de traitement, en excellent état général; localement, amélioration mais non guérison.

## OBSERVATION N° 20

R..., ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du tibia droit.

*Histoire de la maladie.*

Ce malade est entré dans le service, porteur d'une ostéomyélite aiguë ayant nécessité une intervention chirurgicale. La fièvre persiste, la plaie opératoire suppure et ne présente aucune tendance à la cicatrisation. L'état général est très altéré.

Numération globulaire : 3.000.000.

Leucocytes : 12.000 avec polynucléose à 80 %.

*Traitement.*

Injections intra-musculaires de pénicilline toutes les trois heures :

de 30.000 unités pendant deux jours,
20.000 unités pendant les deux jours suivants,
10.000 unités pendant les deux jours suivants.

Localement, poudre pénicilline-sulfamide et 20.000 unités par jour, de solution.

Au total : 1.200.000 unités O.

*Evolution.*

Guérison clinique le sixième jour.

OSTEOMYELITES AIGUES OPEREES AVANT PENICILLINOTHERAPIE

| N° | Localisation | Age | Posologie - Administration (Dose de début) | Durée du traitement | Dose totale de pénicilline génér. en Uo | Traitement local associé | Résultat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | Aile iliaque | 45 ans | 30.000 IM toutes les 3 heures | 11 jours | 1.030.000 | 20.000 Uo + poudre | sortie en voie de guérison |
| 14 | Tibia (Extr. supér.) | 8 ans | 20.000 IM toutes les 3 heures | 21 jours | 1.750.000 | 20.000 Uo par jour | amélioration |
| 15 | Péroné | 12 ans | 15.000 IM toutes les 3 heures | 6 jours | 440.000 | Poudre et solution | guérison |
| 16 | Tibia (Extr. infér.) | 8 ans | 15.000 IM toutes les 3 heures | 5 jours | 640.000 | 20.000 Uo ts 2 jours | sortie en voie de guérison |
| 17 | Fémur (Extr. infér.) | 8 ans | 20.000 IM toutes les 3 heures | 8 jours | 720.000 | Incision abcès 8e jour PL | amélioration |
| 18 | Tibia (Extr. supér.) | 13 ans | 15.000 IM toutes les 3 heures | 8 jours | 520.000 | Incision curetage PL | guérison |
| 19 | Tibia | 9 ans ½ | 15.000 IM toutes les 3 heures | 7 jours | 550.000 | Poudre et solution | amélioration |
| 20 | Tibia (Extr. supér.) | 11 ans | 30.000 IM toutes les 3 heures | 7 jours | 700.000 | Poudre et solution | guérison |

Si l'on considère les résultats dans ce groupe d'ostéomyélites, nous remarquons que les cas guéris concernent des malades dont l'intervention était récente (moins de deux semaines) : observations n° 13, 15, 17, 18, 20.

Les résultats insuffisants concernent des malades anciennement opérés. Dans ces cas, la pénicilline, même employée localement, pénètre mal le tissu osseux et le tissu fibreux néoformé.

# OSTEOMYELITES CHRONIQUES

## OBSERVATION N° 21

M... Jean, dix ans, ostéomyélite à foyers multiples.

Le malade souffre d'une ostéomyélite chronique à foyers multiples depuis plusieurs mois, qui a nécessité plusieurs interventions. Il présente à son entrée, le 28 juillet 1945, une réactivation au niveau de l'humérus et du fémur droits. Les anciens foyers (humérus, tibia gauches) sont le siège d'une suppuration chronique qui n'a jamais tari.

*Examen.*

Etat général altéré; fièvre oscillant autour de 38°. Pas d'altération rénale ni hépatique.

*Traitement.*

Pénicilline par voie I. M. avec doses suivantes :

Les deux premiers jours, 20.000 unités toutes les trois heures.

Les deux jours suivants, 10.000 unités toutes les trois heures.

Pénicilline locale :

10.000 unités de solution de pénicilline dans chaque plaie tous les jours.

Poudre : pénicilline + septoplix.

*Evolution.*

Le résultat est excellent. Cicatrisation en quelques jours après amélioration considérable de l'état général. Guérison locale.

## OBSERVATION N° 22

H..., onze ans, ostéomyélite ancienne de l'extrémité inférieure du fémur droit.

*Le début* remonte au 27 septembre 1944. L'ostéomyélite obligea à inter-

venir (curettage) après quoi une suppuration abondante se fit jour, accompagnée d'un très mauvais état général. Le chirurgien pratiqua la résection diaphysaire au cours de la quatrième semaine de l'évolution (l'exploration chirurgicale montra que la diaphyse et l'extrémité inférieure étaient atteintes, y compris les cartilages de conjugaison) ; il se produisit une amélioration de l'état général, mais non de la suppuration. En juin 1945, nouvelle intervention pour ablation d'un séquestre. La suppuration persiste.

La sulfamidothérapie a été inopérante aux différentes périodes de l'évolution.

Le chirurgien envoie le malade, au centre de la pénicilline pour traitement préparatoire à une greffe ayant pour but de rétablir le squelette de la cuisse.

*Entrée* le 19 juillet 1945.

L'état général est altéré, la fièvre à 38°.

*Traitement.*

500.000 unités O. de pénicilline par voie I. M. réparties en injections toutes les trois heures.

Localement, pénicilline solution et pénicilline sulfamide poudre.

La fièvre tombe le troisième jour, la suppuration est tarie lorsque le malade quitte le centre.

## OBSERVATION N° 23

G..., cinquante-sept ans. Ostéomyélite chronique à foyers multiples.

Ce malade, bronchiteux chronique, dont la fille a eu une pleurésie et dont la sœur est morte de tuberculose pulmonaire.

A eu en août 1944 un volumineux anthrax, avec une fièvre à 40° et un état septicémique.

Quelques jours après apparut une tuméfaction douloureuse à la cuisse droite diagnostiquée ostéomyélite après confirmation radiographique. En même temps apparurent trois nouvelles localisations : costale droite, radius droit, tibia gauche. L'hémoculture était négative.

On intervint alors et les abcès fémoral et tibial furent incisés le 2 avril et le 7 juin, l'abcès costal le 15 juin.

Le malade entre au centre le 25 août.

Il est pâle, anémique, son état général est cependant assez satisfaisant. Pas de fièvre. On note les foyers d'ostéomyélite costal, fémoral et tibial droits qui suppurent.

*Traitement.*

800.000 U. O. du 25 au 31 août par voie intra-musculaire. 10.000 unités par jour dans chaque foyer fémoral, costal et tibial.

*Evolution.*

Le malade est sorti le 4 septembre. Toute suppuration est tarie. La guérison est apparemment obtenue.

OBSERVATION N° 24

P... Louis, vingt ans.

Le début de la maladie remonte à environ trois ans. Après une crise de furonculose aiguë, le malade ressentit brusquement une douleur en coup de poignard au niveau de l'aîne gauche, douleur atroce, cause d'insomnie, et qui dura huit jours. La fièvre oscillait entre 38°5 et 40° ; l'anorexie était marquée. L'état général s'altéra. Une intervention fut pratiquée : incision de 8 cm. verticale, à 3 cm. en dehors de l'épine iliaque centro-supérieure, donnant issue à 100 cc. environ de pus vert, épais. Le malade est soulagé ; la fièvre tombe, la suppuration tarit en six mois.

Un mois après, la fièvre remonte. Une nouvelle incision permet d'évacuer pus et séquestres. La cicatrisation est lente et une fistule reproduit.

Il y a un an, le malade ressent une douleur violente et brutale à la partie moyenne, face externe, du bras, accompagnée de rougeur, tuméfaction et d'une fièvre élevée. Cinq jours après : un abcès se fistulise spontanément ; le malade soulagé, garde une fistule intarissable.

En juin 1945, mêmes phénomènes au niveau du sillon génito-crural gauche. Incision sur la branche ischio-pubienne ; évacuation de pus et de séquestres ; production d'une fistule.

En juillet, nouvelle localisation à l'épine iliaque P. S. gauche.

En septembre, enfin, nouveau foyer face externe de l'os iliaque gauche, au-dessous de la crête.

*Etat à l'entrée.*

2 octobre 1945. Etat général satisfaisant, fièvre oscillant entre 37°4 et 38°5.

Localement : on remarque trois fistules.

1) En dedans de l'épine iliaque A. S. droite.

2) Face externe de l'os iliaque gauche.

3) Face externe du bras gauche.

Ces fistules ont un aspect identique.

Les rebords sont irréguliers, bourgeonnants, rosés; à la périphérie la peau est amincie et luisante.

Elles livrent passage à un pus jaune et épais.

Pas de douleur provoquée ni spontanée, ni à la percussion osseuse.

Les mouvements des membres supérieurs sont normaux.

Tout mouvement des membres inférieurs est impossible.

Il existe en outre une escharre sacrée.

*..Radiographie.*

Ostéomyélite chronique de l'os iliaque gauche ayant envahi l'acétabulum, et la tête fémorale gauche, avec ankylose. Foyers d'ostéomyélite chronique à la diaphyse humérale gauche.

*Traitement.*

320.000 unités de pénicilline par voie I. M. à raison de 40.000 unités par jour. Solution de pénicilline (10.000 unités par jour) dans chaque fistule. De plus, application de poudre pénicilline-exoseptoplix.

*Evolution.*

Localement l'amélioration se précise à partir du cinquième jour. Mais le malade demeure subfébrile. Il sort le 14 octobre amélioré.

## OBSERVATION N° 25

I... François, dix-huit ans, ostéomyélite chronique de l'extrémité inférieure du fémur droit.

Le début remonte à 1939 par une douleur violente au-dessus du genou droit, confinant le malade au lit pendant un mois. Diagnostiqué abcès, traitée par des pommades, l'affection continue d'évoluer.

Une opération fut pratiquée en mai 1941 (curettage, exoseptoplix). La douleur reste vive et une suppuration continuelle apparut. Pas de fièvre; état général satisfaisant.

Nouvelles interventions en avril 1942 et janvier 1943, sans effet sur la

suppuration (curettage partie inféro-externe et interne du fémur droit). La suppuration continue par les plaies opératoires et l'état général s'altère

Le malade entre au centre le 3 octobre 1945.

*Traitement.*

4 octobre 80.000 U. O. en I. M.
5 « 80.000 «
6 « 80.000 «
7 « 40.000 «

Le 11 octobre :

La fistule externe était tarie et cicatrisée.

La fistule interne était en voie de cicatrisation.

## OBSERVATION N° 26

L... Yves, quinze ans, ostéomyélite ancienne de l'humérus gauche; amputation; récidive au moignon.

En janvier 1945, le malade ressentit de vives douleurs au niveau du coude gauche, accompagnées de fatigue intense, d'un teint anémique et d'une fièvre élevée. Après intervention (curettage et drainage) une suppuration apparut, permanente, sans calmer la douleur ni abaisser la fièvre (40°). Ces signes ne disparaissent pas, on tente quatre interventions nouvelles (janvier, février, mars 1945) dont la dernière consiste en l'ablation du radius gauche. L'évolution désespérante de l'affection conduit à l'amputation au 1/3 inférieur de l'humérus; la suppuration tarit, l'état général s'améliore, mais en août 1945, suppuration et douleur reparaissent.

Le malade est admis dans le service le 20 septembre 1945. Son état général est satisfaisant; on remarque la suppuration au niveau du moignon d'amputation. Pus à staphylocoques dorés.

*Le traitement* pénicilliné est appliqué de la façon suivante :

| Date | Pénicilline I. M. | Traitement local |
|---|---|---|
| 21 septembre | 40.000 | 140.000 unités en pansements (gaze imbibée et poudre pénicilline + sulfamide). |
| 22 « | 40.000 | |
| 23 « | 40.000 | |
| 24 « | 40.000 | |

Soit 160.000 unités de pénicilline générale; 140 unités de pénicilline locale.

*Evolution.*

On continue les pansements pénicillinés jusqu'au 10 octobre, le 11 octobre la suppuration a disparu. Plus de douleurs depuis le 23 septembre.

## OBSERVATION N° 27

L'H... Jean, dix ans, ostéomyélite chronique bipolaire du fémur gauche.

Ce malade, qui n'avait pas d'antécédents pathologiques, souffre en janvier 1945, d'une écorchure au talon, qui suppure. Brusquement, surviennent des douleurs violentes au mollet, au genou, puis à la cuisse, enfin à la hanche gauche, accompagnées de signes généraux d'infection grave. On pose le diagnostic d'ostéomyélite bipolaire aiguë. Traitement : immobilisation plâtrée, sulfamides ; il s'ensuit une légère amélioration, pas de guérison.

En février, on intervient chirurgicalement.

Foyer supérieur : incision d'Ollier.

Foyer inférieur : incision unique, interne, au tiers inférieur du fémur, suivies de curettage et d'immobilisation plâtrée en rectitude. L'amélioration de tous les symptômes est immédiate.

En juillet, on retire le plâtre pour pratiquer l'extension continue. La lésion inférieure est alors cliniquement guérie ; il existe une légère suppuration au niveau de la cicatrice scarpienne. Cette fistule ne tarit pas et justifie l'essai de la pénicilline. Le malade est apyrétique.

*Traitement.*

| | Pénicilline I. M. | Pénicilline locale |
|---|---|---|
| 6 septembre | 60.000 U. O. | |
| 7 « | 80.000 | |
| 8 « | 40.000 | 10.000 U. O. en pansements |
| 9 « | 40.000 | « |
| 10 « | 40.000 | « |
| 11 « | 40.000 | « |
| 12 « | 40.000 | « |
| 13 « | 40.000 | « |
| 14 « | 40.000 | « |
| soit | 420.000 U. O. en I. M. | 80.000 U. O. localement |

*Evolution.*

La fistule tarit. La cicatrisation est complète. Guérison.

OBSERVATION N° 28

Q... Eusèbe, vingt-huit ans. Ostéomyélite chronique à plusieurs localisations.

Ce malade présente une longue histoire d'ostéo-myélite chronique que nous pouvons résumer comme suit :

*Novembre* 1935. — Ostéomyélite aiguë du fémur droit extrémité inférieure. Opérée. Suppuration ; fistule.

*Avril* 1936. — Nouvelle poussée inflammatoire au même foyer, réopérée.

*Octobre* 1937. — Ostéomyélite de l'extrémité supérieure de l'humérus droit. Opérée, évolue en suppuration chronique avec adénopathie axillaire et élimination de séquestres.

*Août* 1938. — Ostéomyélite de l'extrémité inférieure de l'humérus gauche et des extrémités supérieures du radius et du cubitus correspondants. Immobilisation plâtrée pendant trois mois ; guérison complète.

*Décembre* 1939. — Localisation à l'extrémité inférieure de l'humérus gauche, extrémité inférieure ; guérit après plâtre.

*Juin* 1940. — Rechute au tibia droit, traitée avec succès par des sulfamides.

*En* 1943. — Une nouvelle poussée oblige à intervenir à l'épiphyse inférieure du fémur droit.

*En* 1945. — Dix ans après le début de l'affection, quelques poussées inflammatoires sont guéries par le dagénan, le septoplix et la fontamide.

Au cours de l'année, deux luxations spontanées de l'épaule droite se sont produites.

Le malade est admis au centre le 23 juin 1945. Examen le 29 juin : il souffre de douleurs violentes et continues dans l'épaule droite ; la fièvre est à 40° ; gonflement de toute la région scapulaire. On fait un plâtre et l'on commence le traitement par la pénicilline, soit 800.000 unités par voie intra-musculaire, du 29 juin au 6 juillet.

*Evolution.*

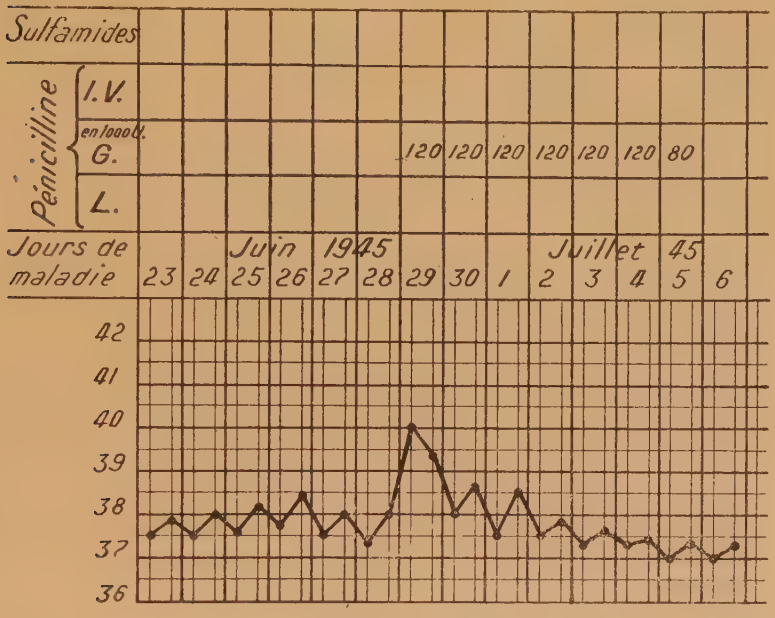
Le 3 juillet, la fièvre retombe aux environs de la normale.

Les signes généraux se sont amendés dès le 30 juin.

Les autres fistules anciennes, c'est-à-dire : la fistule fémorale droite

vieille de dix ans, la fistule humérale droite vieille de huit ans, sont taries.

Les mouvements de toutes les articulations sont amples et non douloureux.




Observation 28

Le malade quitte le service le 7 juillet; ses foyers d'ostéomyélite anciens ou récents sont apparemment guéris. Nous l'avons revu le 15 août, cette guérison était maintenue. L'état général était excellent (reprise de poids de 5 kgs.).

Nous recevons de ses nouvelles chaque mois. Au mois de mai 1946, il n'avait eu aucune récidive.

## OBSERVATION N°. 29

D... Marie, treize ans et demi.

Le début remonte à février 1940. A ce moment, une douleur brutale à la jambe gauche, accompagnée d'une fièvre à 40° et de vomissements, firent

poser le diagnostic d'ostéomyélite aiguë de l'extrémité inférieure du fémur gauche, que confirme la radiographie. Cette enfant faisait tous les ans, vers la même époque une poussée aiguë de furonculose.

Traitée par l'immobilisation plâtrée et le sérum de l'Institut Pasteur, cette ostéomyélite évolue jusqu'à formation d'un abcès qui fut opéré (incision, contre-incision, mèche en séton). La chute de la fièvre, la reprise de l'alimentation, l'amélioration de l'état goénéral ne permirent pas à la malade de marcher, malgré la suppression des douleurs. En février 1944, alors que la suppuration repris depuis trois mois, une radiographie montre la présence d'un séquestre qui est extirpé chirurgicalement par incision à la face externe. Il se produit alors une fistule de ce côté.

La malade marche à nouveau lorsqu'en septembre 1945, la station debout devient pénible ; la malade devient fébrile (38°) et la région cicatricielle interne se boursoufle et rougit.

*Examen.*

Bon état général. Fièvre oscillant autour de 38°.

Localement : il existe au membre inférieur gauche :

Flexion légère de la jambe sur la cuisse.

Flexion légère de la cuisse sur le bassin.

Abduction et rotation externe.

Atrophie musculaire appréciable à la palpation.

Pas d'adénopathie inguinale.

L'épine iliaque A. S. semble abaissée du côté malade.

La cicatrice interne, au-dessus du genou, rectiligne, longue de 3 cm. dans l'axe du membre, est le siège d'une tuméfaction rosée, pointant en son milieu, et précède un empâtement profond, caractéristique, mais non circulaire, et dont les limites antérieure et postérieure sont bien limitées. La cicatrice externe nacrée, est le siège de deux fistules dont les orifices donnent issue à une suppuration séro-purulente continue.

L'extension complète de la cuisse sur le bassin et de la jambe sur la cuisse sont impossibles. La flexion spontanée ne dépasse pas l'angle droit dans les deux cas. La flexion passive est à peine plus marquée.

L'examen général ne révèle qu'une légère adénopathie cervicale bilatérale.

Radio : image de décalcification au niveau de l'épiphyse inférieure du fémur.

*Laboratoire.*

*Formule cytologique* : présence de leucocytes polynucléaires en voie de désintégration.

*Examen bactériologique direct* : présence de cocci gram + présentant l'aspect du staphylocoque.

*Numération globulaire* : 2.750.000.

*Formule leucocytaire* : 6.200.

Poly. neutrophiles : 83.40.
Grands lymphocytes : 4.2.
Moyens mononucléaires : 0.8.
Petits lymphonucléaires : 6.6.
Monocytes : 5.

*Traitement.*

560.000 unités de pénicilline I. M. en sept jours. Deux fois 20.000 unités dans le foyer à l'occasion : 1°) de la ponction; 2°) de l'incision de l'abcès pratiquée le quatrième jour du traitement.

*Evolution.*

Le huitième jour, la fistule opératoire est tarie. Guérison.

## OBSERVATION N° 30

H..., vingt-deux ans. Ce malade a eu à l'âge de vingt ans, une blennorrhagie guérie en un mois par l'association sulfamides-propidon-lavages.

*Histoire de la maladie.*

Début par un panari de la pulpe de l'annulaire gauche en février 1946. Ce panari fut opéré (résection osseuse) et, le soir même de l'intervention, le malade ressentit de ivotlentes douleurs dans le genou gauche, accompagnées d'une fièvre à 40° qui motivèrent son entrée en clinique chirurgicale. On le soumit au traitement sulfamidé à hautes doses, pendant trois semaines : résultat : rechute de la fièvre et du gonflement; disparition des douleurs. Le malade rentre chez lui, reprend son travail, et deux jours après, le gonflement énorme du genou l'oblige à retourner à la clinique. On lui prescrit à nouveau 30 grammes de sulfamides. Aucune amélioration ne survenant, on propose au malade un traitement chirurgical qu'il refuse; il entre au centre de la pénicilline.

*Examen.*

Chez cet homme jeune, en bon état général, nous pourrons noter :

1°. — La cicatrices du panari.

2°. — Le genou gauche semble globuleux. En fait, il existe une tuméfaction circulaire, profonde, dure, sans œdème, non douloureuse à la pression, accompagnée de chaleur locale, au niveau des condyles fémoraux ; une adénopathie inguinale gauche légère, non douloureuse. Le creux poplité semble comblé.

*Radiographie.*

Elle montre des lésions de décalcification et un épaississement du périoste.

*Traitement.*

100.000 unités de pénicilline par jour pendant six jours et demi. Total 60.000 unités.

*Evolution.*

La tuméfaction diminue au début, augmente ensuite progressivement, en cours de pénicillinothérapie pour décroître ensuite, définitivement, après cessation du traitement.

Comparaison des formules leucocytaires avant et après traitement.

Avant traitement :

Leucocytes : 10.600.
Polynucléaires : 61 %.
Petits mononucléaires : 26 %.

Après 640.000 unités de pénicilline I. M. :

Leucocytes : 9.400.
Polynucléaires : 67,60 %.
Petits mononucléaires : 16 %.

| N° | Localisation | Age | Posologie - Administration (Dose de début) | Durée du traitement | Dose totale de pénicilline génér. en Uo | Traitement local associé | Résultat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 | Foyers multiples | 16 ans | 20 puis 10.000 IM ttes les 3 h. | 4 jours | 500.000 | PL 10.000 par jour + poudre | guérison locale |
| 22 | Fémur (Extr. infér.) | | 20.000 IM toutes les 3 heures | 5 jours | 500.000 | id. | guérison locale |
| 23 | Foyers multiples | 57 ans | 30.000 IM toutes les 3 heures | 6 jours | 800.000 | Poudre et solution | guérison locale |
| 24 | Os iliaque, humérus | 20 ans | | | 320.000 | | amélioration |
| 25 | Fémur (Extr. infér.) | 18 ans | 10.000 IM toutes les 3 heures | 4 jours | 280.000 | PL idem | sort en voie cicatrisation |
| 26 | Moignon d'amputat. | 15 ans | 40.000 IM par jour | 3 jours | 160.000 | localement 140.000 Uo pansement | amélioration |
| 27 | Fémur bipolaire | 10 ans | 60 puis 40.00 IM par jour | 9 jours | 420.000 | localement 80.000 Uo | guérison locale |
| 28 | Foyers multiples | 28 ans | 60.000 IM par jour | 16 jours | 800.000 | | guérison locale |
| 29 | Fémur (Extr. infér.) | 13 ans | 50.000 IM par jour | 8 jours | 560.000 | localement 40.000 Uo | guérison locale |
| 30 | Fémur (Extr. infér.) | 22 ans | 100.000 IM par jour | 7 jours | 640.000 | | guérison locale |

Les dix dernières observations sont celles de malades chroniques dont l'histoire comporte de nombreuses interventions. Cette maladie à rechutes évolue sur de longues années et il faut attendre un certain recul pour porter un jugement définitif; on ne peut jamais parler de guérison définitive d'une ostéomyélite chronique.

La pénicilline a eu pour effet :

1°. — De tarir les suppurations et par suite de fermer les fistules dont certaines étaient très anciennes. Le cas le plus heureux fut celui de l'observation n° 20 : la pénicilline a procuré une réduction complète datant actuellement de dix mois, chez un malade souffrant d'ostéomyélite chronique depuis dix ans et qui avait subi cinq interventions; on est tenté de parler ici de guérison.

2°. — D'améliorer considérablement l'état général des malades. Par l'assèchement plus ou moins complet des foyers de suppuration, la pénicilline met le malade à l'abri des complications fréquentes chez les suppurants chroniques, notamment l'amylose.

La conduite à tenir varie avec les sujets. Il nous semble, cependant, que la pénicillinothérapie locale, sous toutes ses formes, doit être la règle; elle apporte la pénicilline dans des tissus peu irrigués par le courant sanguin; elle est de plus économique. Les auteurs anglo-saxons, à propos du traitement non opératoire des ostéomyélites chroniques d'origine traumatique conseillent de faire le bilan du malade, et de traiter les foyers d'infection extra-osseux (dents, prostate, amygdales, etc...), avant de commencer le traitement par la pénicilline.

# CONCLUSION

Les résultats obtenus ont permis de constater que l'évolution des ostéomyélites dépend surtout de la précocité de leur traitement par la pénicilline; nous les classons en trois groupes:

1°. — *Les ostéomyélites aiguës non opérées avant le traitement pénicilliné.*

Les résultats sont le plus souvent favorables sans le secours de la chirurgie, ou à l'aide d'une intervention simple, grâce à la pénicilline injectée par voie générale, à hautes doses.

2°. — *Les ostéomyélites aiguës opérées avant le traitement pénicilliné.* Deux cas :

a) *L'intervention est récente* : les résultats sont encore favorables grâce à l'association pénicilline par voie générale et pénicilline locale.

b) *L'intervention n'est pas récente;* l'évolution beaucoup plus lente et les résultats moins stables, s'apparentent à ceux des ostéomyélites chroniques.

3°. — *Les ostéomyélites chroniques.*

Le résultat local du traitement est bon, mais il semble que la guérison anatomique soit incomplète. La chirurgie et la pénicilline doivent être associées.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :
LEMIERRE

Vu et Permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

# BIBLIOGRAPHIE


1°. — Neuf agrégés (affections des membres).

2°. — Histoire de la médecine (Seriguel, Lavastine).

3°. — *La Presse Médicale :*

10 février 1945 ; C. Levaditi. Mode d'action de la pénicilline.

10 mars 1945 ; L. de Gennes et Cournot. « La Pénicilline ».

26 janvier 1946 ; MM. A. Lemierre, J. Reilly, Morin et Michel Rathery. « Action de la pénicilline dans quelques septicémies à microbes anaérobies.

4°. — La pénicilline et ses applications thérapeutiques : C. Levaditi.

5°. — La Pénicilline ; R. Martin, F. Nitti, B. Sureau, J. Berrod.

6°. — *Les Echos de la Médecine.* La Pénicilline : MM. Lagiot, Naggiar, Rauffmann et Zivy.

7°. — *Gazette des Hôpitaux :*

1er novembre 1944. La Pénicilline ; R. Levent.

1er avril 1945. La Pénicilline dans la pratique britannique, par R. Levent.

15 avril 1945. Laboratoire et Pénicilline, par R. Levent.

8°. — *Mémoires de l'Académie de Chirurgie :*

Tome 69, n° 31 et 32. M. Boppe. A propos du traitement de l'ostéomyélite par la résection.

Tome 70, n° 22 et 23. A propos du traitement de l'ostéomyélite aiguë des os longs. M. Lorrel. Discussion M. Leveuf.

Tome 71, n° 19. Le traitement des ostéomyélites aiguës par la pénicilline (M. Leveuf).

Tome 72, n° 4, 5 et 6. Remarques sur cinquante-trois cas d'ostéomyélites aiguës traitées par la pénicilline. MM. Jacques Leveuf et Gabriel Laverne.

Sur le traitement des ostéomyélites aiguës (MM. de Formestraux, Fridet, E. Baucard). Discussion (MM. Boffe et Fèvre).

Suture. Action de la pénicilline sur les ostéomyélites aiguës (MM. Boinard, Brincat, Stilhart).

9°. — Penicillin and the present day concept of its applicability.

10°. — Penicillin Therapy.

11°. —Penicillin e. S. C. Reporter.

12°. — *The American Medical Association*, 27 février, 6-13-20-27 mars, 3 avril.

13°. — Jack, CM Acute osteomyalitis treated with penicillin.

14°. — Steinsby (W.-J.), Foss (H.-L.), Drumbeller (J.-F.). Clinical Experiences with penicillin.

Imprimerie
R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
PARIS (XIVe)